

Received: 2008.02.04
Accepted: 2008.05.08
Published: 2008.05.29

Zaburzenia działania insuliny a starzenie się człowieka

Impaired insulin signaling and human ageing

Krzysztof Książek, Janusz Witowski

Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Proces starzenia się organizmu ludzkiego jest związany ze zmniejszaniem się efektywności działania insuliny. Sprzyja to zaburzeniom homeostazy energetycznej i cukrzycy typu 2. Natomiast zmiany towarzyszące cukrzycy typu 2, takie jak hiperglikemia i hiperinsulinemia, mogą przyspieszać starzenie się komórek. W modelach zwierzęcych, zmniejszenie aktywności szlaków metabolicznych zależnych od insuliny sprzyja długowieczności, zaś interwencje opóźniające proces starzenia się zapobiegają również cukrzycy. W pracy omówiono zależności między aktywnością insuliny i zaburzeniami wykorzystania glukozy a procesem starzenia się.

Słowa kluczowe:

cukrzyca • insulina • glukoza • starzenie się

Summary

Human ageing is associated with impaired insulin activity, which may lead to alterations in energy homeostasis and type 2 diabetes. In addition, increasing evidence suggests that type 2 diabetes-associated hyperglycemia and hyperinsulinemia may accelerate cellular senescence. On the other hand, impaired insulin signaling in animal models extends organismal lifespan and interventions that promote longevity prevent metabolic alterations and diabetes. Here, we review the mechanisms underlying the development of age-associated hyperglycemia, its impact on cellular senescence and the effect of insulin-signaling pathways on energy balance and ageing.

Key words:

ageing • diabetes • glucose • insulin

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=859018>

Word count:

3007

Tables:

2

Figures:

3

References:

84

Adres autora:

prof. dr hab. Janusz Witowski, Katedra i Zakład Patofizjologii UM, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań;
e-mail: jwitow@ump.edu.pl

Wykaz skrótów:

AGEs – końcowe produkty glikacji białek; **AMPK** – kinaza aktywowana przez AMP;
AKT/PKB – kinaza białkowa Akt/B; **FoxO** – czynnik transkrypcyjny O z rodziny *forkhead*;
IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; **PGC-1 α** – koaktywator receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α ; **ROS** – reaktywne formy tlenu; **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa.

W dobie postępującego starzenia się społeczeństw, jednym z najważniejszych priorytetów nauk biomedycznych stało się zrozumienie patogenezы tych chorób, których częstość występowania zwiększa się z wiekiem, i które stanowią główną przyczynę śmierci osób w wieku podeszłym. Wiadomo na przykład, że rozwijające się z wiekiem zaburzenia metaboliczne i zachwianie homeostazy energetycznej ustroju sprzyjają rozwojowi cukrzycy typu 2. Dane eksperymentalne wskazują, że interwencje, które opóźniają proces starzenia się, w znacznym stopniu zapobiegają również cukrzycy. Wiadomo, że odpowiedniki genów, które u organizmów wyższych uczestniczą w regulacji metabolizmu, u niższych organizmów wywierają ogromny wpływ na długość ich życia. Celem niniejszej pracy jest przybliżenie Czytelnikom najnowszych poglądów na temat związków między zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i homeostazy energetycznej ustroju a procesem starzenia się.

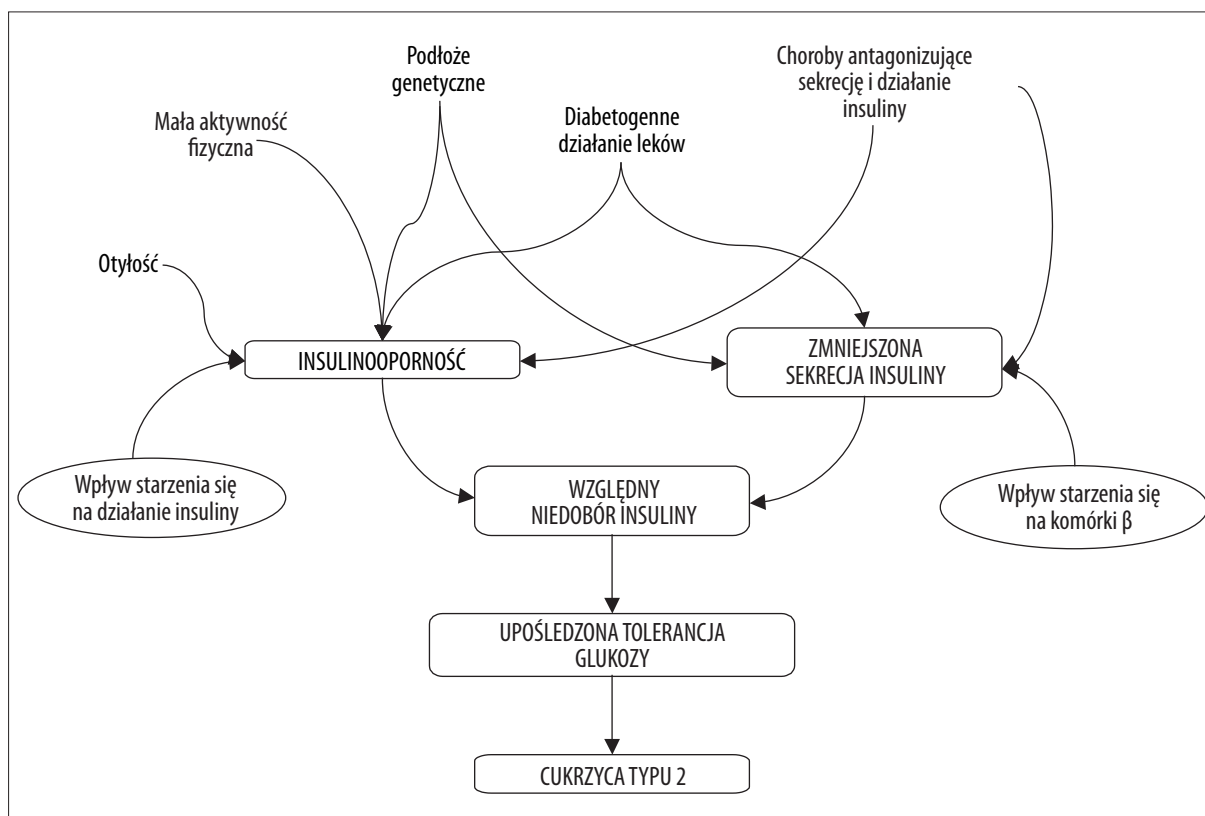
ZMIANY GLIKEMII Z WIEKIEM

Postępujące z wiekiem upośledzenie tolerancji glukozy jest dobrze znanym zjawiskiem epidemiologicznym. Jej następstwem jest wzrost stężenia glukozy we krwi zauważalny po 50 roku życia. Wzrost ten ocenia się na około 1–2 mg/dl na dekadę przy pomiarze glikemii na czczo [5] i 6–9 mg/dl na dekadę przy pomiarze 2 godziny po obciążeniu glukozą [4]. Jako najważniejsze przyczyny tego zjawiska uznaje się obniżanie się z wiekiem sekrecji insuliny oraz rozwijającą się insulinooporność [6] (ryc. 1).

Wpływ starzenia się na wydzielanie insuliny

W większości przeprowadzonych badań stwierdzono obniżanie się z wiekiem wydzielania insuliny po obciążeniu glukozą [23], a także argininą [21] lub leucyną [61]. Niektórzy badacze donosili, że u osób starszych wydzielanie insuliny w takich warunkach zmieniało się nieznacznie, a nawet nieco wzrastało [29]. Interpretację tych sprzecznych danych ułatwiły wyniki wieloletnich badań prospektywnych prowadzonych w ramach The Baltimore Longitudinal Study of Aging. W swej pierwotnej postaci wyniki te wskazywały, iż wydzielanie insuliny po obciążeniu glukozą wzrasta z wiekiem. Kiedy jednak te same dane przeanalizowano powtórnie z uwzględnieniem takich parametrów osobniczych, jak indeks masy ciała (BMI) oraz wskaźnik talia-biodro (WHR), okazało się, że sekrecja insuliny po stymulacji glukozą wyraźnie zmniejsza się z wiekiem [55]. Korekcja ta eliminuje zatem pośrednio wpływ, jaki na wydzielanie insuliny może mieć otyłość i towarzysząca jej insulinooporność. Przy ocenie insulinemii u osób starszych należy uwzględnić również i to, że z wiekiem może dochodzić do obniżenia (nawet o ponad 40%) metabolicznego klirensu insuliny [34]. Sugeruje się, że insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia mogą pogłębiać pogarszanie się z wiekiem funkcji nerek [59].

W warunkach prawidłowych sekrecja insuliny jest dwufazowa i ma charakter pulsacyjny. Badania kinetyki wyrzutu insuliny u osób starszych wykazały, iż – w porównaniu



Ryc. 1. Mechanizm rozwoju hiperglikemii w wieku podeszłym (wg [19]). Wrz z wiekiem dochodzi do obniżenia wydzielania insuliny oraz stopniowego rozwoju insulinooporności. U osób predysponowanych genetycznie oraz przy współistnieniu innych czynników ryzyka, które pojawiają się z wiekiem, zmiany te mogą osiągnąć nasilenie powodujące względny niedobór insuliny. Efektem jest upośledzenie tolerancji glukozy lub cukrzyca typu 2 oraz związana z nimi hiperglikemia



Tabela 1. Czynniki przyczyniające się do rozwoju insulinooporności w wieku podeszłym

Czynnik	Postulowany mechanizm	Piśmiennictwo
Zmniejszenie masy mięśniowej	zmniejszenie liczby i ekspresji receptorów insulinowych	[24]
Przyrost tkanki tłuszczowej (całkowitej)	magazynowanie energii w tkance tłuszczowej wymaga wzmożonego wydzielania insuliny, co doprowadza po pewnym czasie do kompensacyjnego obniżenia ekspresji receptorów insulinowych	[40]
Przyrost tkanki tłuszczowej (trzewnej)	tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem mediatorów odczynu zapalnego (np. TNF- α , rezystyna), które – jeśli wydzielane w nadmiarze – indukują przewlekłą reakcję zapalną zaburzającą przekazywanie sygnału z receptora insulinowego	[32,81]
Węglowodany w diecie	dieta ubogowęglowodanowa pogarsza tolerancję glukozy u osób starszych	[22]
Mniejsza aktywność fizyczna	obniżenie pracy mięśniowej prowadzi do zahamowania ekspresji receptora insulinowego i ekspresji transportera glukozy GLUT-4	[8,26]
Zmniejszona produkcja IGF-1	osłabienie odpowiedzi tkanek na insulinę	[60]
Zmniejszona produkcja siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA)	odwrotna zależność między poziomem DHEA a poziomem insuliny; niedobór DHEA przyczynia się do odkładania się tkanki tłuszczowej	[63]
AGEs i ROS	AGEs hamują transdukcję sygnału z receptora insulinowego; formowaniu się AGEs towarzyszy nasilone wytwarzanie ROS; ROS obniżają ekspresję transportera glukozy GLUT4	[35,68,83]

z osobami młodszymi – poposiłkowa pulsacyjna odpowiedź wysp β trzustki jest u nich nieregularna, a amplituda kolejnych wyrzutów insuliny jest niższa [50]. U osób starszych cierpiących na cukrzycę typu 2 upośledzenie wydzielania insuliny jest jeszcze większe i obejmuje niemal całkowity zanik pierwszej fazy wydzielania insuliny. U starszych wiekiem i szczupłych chorych z cukrzycą stwierdzono ponadto upośledzenie drugiej fazy wydzielania insuliny [49]. Natomiast u starszych, ale otyłych chorych na cukrzycę, faza ta była pozornie podobna do tej u osób zdrowych [49]. Jednak w kontekście współistniejącej u tych chorych insulinooporności, była prawdopodobnie również nieprawidłowa.

Wydaje się ponadto, że u osób starszych dochodzi do osłabienia efektywności działania hormonów jelitowych (tzw. inkretyn). Wydzielanie tych hormonów, m.in. polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy (GIP) i peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), jest stymulowane przez glukozę, a ich działanie wzmacnia sekrecję insuliny. Stwierdzono, że u osób starszych stężenia inkretyn po stymulacji są lekko podwyższone (być może na skutek zmniejszenia aktywności enzymów je degradujących), ale wywołana przez nie odpowiedź insulinowa jest nieco zmniejszona [19]. Może to sugerować, że wrażliwość komórek β na działanie inkretyn zmniejsza się z wiekiem.

Molekularny mechanizm zaburzeń funkcji komórek β trzustki u osób starszych jest złożony i nie w pełni wyjaśniony. W komórkach β stwierdzono, m.in. obniżenie ekspresji genów kodujących insulinę oraz transporter glukozy GLUT2, który uczestniczy w recepcji zmian w stężeniu glukozy [44]. Zaobserwowano również upośledzenie żywotności komórek β pod wpływem działania kwasów tłuszczowych i ich metabolitów [47] oraz zaburzenie transkrypcji genu insulinowego w warunkach hiperglikemii [58]. W badaniach pośmiertnych osób starszych z cukrzy-

cą typu 2 stwierdzono około 30% zmniejszenie masy komórek β w porównaniu z osobami bez cukrzycy zmarłymi w tym samym wieku [25].

Rozwój insulinooporności z wiekiem

Drugą najważniejszą przyczyną wzrostu stężenia glukozy we krwi osób starszych jest insulinooporność, czyli zmniejszenie dokomórkowego transportu i utylizacji glukozy pod wpływem określonego stężenia insuliny. Według Europejskiej Grupy Badań nad Insulinoopornością, począwszy od 50 roku życia dochodzi do stopniowego słabnięcia działania insuliny w ustroju [33]. Tylko częściowo wynika to ze zmniejszenia masy mięśniowej u osób starszych, bowiem mniej wydajne usuwanie nadmiaru glukozy z krążenia (w czym główną rolę odgrywa tkanka mięśniowa) widoczne jest także po przeliczeniu wyników na jednostkę masy mięśniowej. Wyniki szeroko zakrojonych badań sugerują, że u zdrowych osób proces starzenia się *per se* tylko w małym stopniu przyczynia się do insulinooporności [33]. Wydaje się więc, że główną przyczyną insulinooporności w wieku podeszłym są czynniki, które częściej występują w tym wieku, ale nie są jego immanentną cechą (ryc. 1). Analizę komplikuje to, że dokładny molekularny mechanizm insulinooporności jest ciągle niewyjaśniony. Wiadomo jednak, że wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania różnych szlaków sygnałowych indukowanych przez połączenie insuliny z jej receptorem [45]. W tabeli 1 zebrane zostały najważniejsze czynniki, które mogą się przyczyniać do rozwoju insulinooporności u osób starszych [6].

CUKRZYCA A PROCES STARZENIA SIĘ

Mimo narastającej wraz z wiekiem insulinooporności i pojawiającej się dysfunkcji komórek β , sekrecja insuliny zwykle wystarcza do utrzymania prawidłowej glikemii. Ta deli-

Tabela 2. Przykłady biologicznej akumulacji AGEs mogącej odgrywać rolę w procesie starzenia się (wg [13,65,72,75,77,78])

Struktura	Mechanizm	Skutki
Macierz pozakomórkowa	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie syntezy składników macierzy • sieciowanie kolagenu • wzrost oporności na działanie enzymów degradujących • wzrost podatności na oksydacyjne modyfikacje lipoprotein LDL i ich zatrzymywanie w macierzy pod śródbłonkiem 	<ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie integralności naczyń krwionośnych • wzrost oporu naczyniowego • akumulacja macierzy pozakomórkowej • włóknienie • stres oksydacyjny • systemowa reakcja zapalna • przyspieszenie rozwoju miażdżycy
Komórki śródbłonka i naczynia krwionośne	<ul style="list-style-type: none"> • modyfikacje białek strukturalnych ściany naczyń • pogrubienie błon podstawnych • wzrost przepuszczalności naczyń • obniżenie wytwarzania tlenu azotu i związanej z nim relaksacji naczyń • indukcja wytwarzania endoteliny 1 i nasilenie obkurczania naczyń • nasilenie aktywności prokoagulacyjnej • wzmożona ekspresja cząsteczek adhezyjnych • indukcja produkcji chemokin 	
Makrofagi	<ul style="list-style-type: none"> • indukowanie wytwarzania mediatorów odczynu zapalnego i czynników wzrostowych 	
Komórki mięśni gładkich	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie proliferacji 	
Różne typy komórek	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie wytwarzania ROS • obniżenie aktywności mechanizmów antyoksydacyjnych • zwiększenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA 	

katna równowaga może ulec jednak zachwianiu, najczęściej u osób predysponowanych genetycznie i w następstwie nadmiernej w stosunku do potrzeb podaży związków energetycznych i otyłości (ryc. 1). Wówczas może dojść do upośledzenia tolerancji glukozy i do rozwoju jawnej cukrzycy typu 2 [19]. Spośród blisko 180 milionów chorych na cukrzycę, około 90% cierpi na cukrzycę typu 2, a większość chorych to osoby starsze. W Stanach Zjednoczonych 20% osób między 60 a 74 rokiem życia choruje na cukrzycę typu 2, a u kolejnych 20% stwierdza się upośledzoną tolerancję glukozy [62]. Co więcej, przewidywana długość życia chorych z cukrzycą typu 2 skraca się o około 5–10 lat, głównie z powodu powikłań naczyniowych [28]. O ile wpływ starzenia się na rozwój cukrzycy typu 2 (i skojarzoną z nią większą śmiertelność) jest powszechnie uznany, o tyle zależność odwrotna, czyli potencjalny wpływ cukrzycy na tempo starzenia się nie jest pewny. W latach 80 ub.w. Cerami zasugerował, iż za towarzyszącą starzeniu się dysfunkcją tkanek i narządów może być odpowiedzialna rosnąca z wiekiem glikemia [17]. Swoją koncepcję, znaną obecnie jako „glukozowa teoria starzenia się”, Cerami oparł na obserwacji, że wiele zaburzeń wywołanych przez cukrzycę (np. zaćma, artropatia, miażdżycy i jej konsekwencje), rozwija się też u osób w podeszłym wieku bez cukrzycy [18].

ROLA GLIKACJI W ROZWOJU ZMIAN STARCZYCH

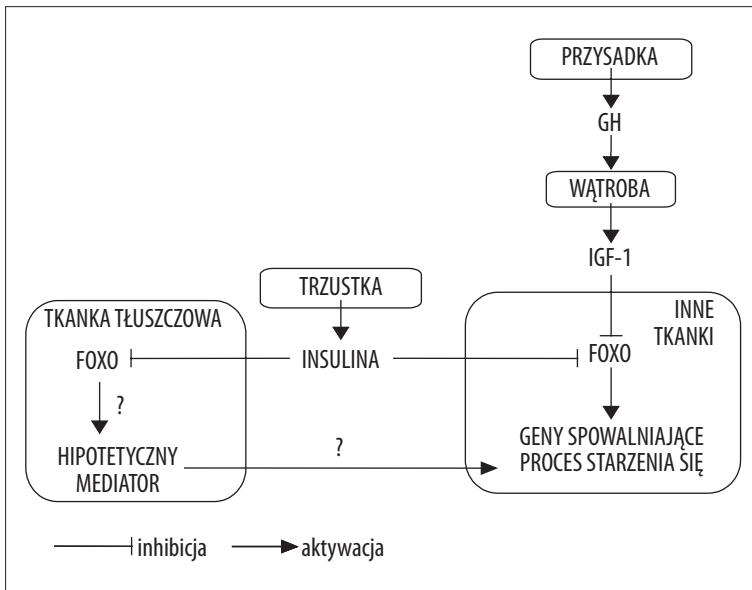
Bodaj najlepiej zbadanym aspektem glukozowej teorii starzenia się jest glikacja białek, tj. proces spontanicznej i niekontrolowanej enzymatycznie reakcji glukozy z grupami aminowymi białek [73]. Zjawisko to przebiega także w warunkach prawidłowej glikemii, jednak wówczas jego tempo jest niewielkie. Znacznego przyspieszenia nabiera ono wówczas, gdy stężenie glukozy we krwi wzrasta, co zdarza się zarówno w trakcie starzenia się, jak i w cukrzycy.

Ponieważ reakcja zachodzi powoli, szczególnie podatne na glikację są białka o długim okresie biologicznego półtrwania, np. kolagen i elastyna. Skutkiem procesu glikacji jest formowanie się stabilnych produktów końcowych (AGEs), które ulegają sieciowaniu i stają się mniej podatne na proteolizę. AGEs zmieniają właściwości funkcjonalne białek, co jest szczególnie widoczne w skórze, soczewce oka, naczyniach krwionośnych i nerkach [79]. Stwierdzono m.in., iż stopień glikacji kolagenu w skórze osób 85-letnich jest nawet pięciokrotnie wyższy w porównaniu ze skórą dwudziestolatków. Co jednak istotne, jeszcze wyższe wartości zaobserwowano u pacjentów z cukrzycą [30]. Glikacja białek soczewki jest z kolei rozpoznana jako jedna z przyczyn rozwoju zaćmy. Szczególną rolę odgrywa glikacja α -kryształiny, tzw. białka opiekuńczego, które chroni inne białka soczewki przed zmianami strukturalnymi i agregacją [38]. Stwierdzono, że glikacja α -kryształiny znacząco osłabia jej protekcyjne działanie [1]. Efekt ten widoczny jest w procesie starzenia się, ale znacząco nasila się w przypadku współistniejącej cukrzycy [76]. W tabeli 2 przedstawiono najważniejsze biologiczne skutki procesu glikacji.

GLUKOZOWA TEORIA STARZENIA SIĘ NA POZIOMIE KOMÓRKOWYM

Od dawna wiadomo, iż glukoza w podwyższonym stężeniu hamuje proliferację wielu typów komórek w warunkach *in vitro*. Dotyczy to m.in. komórek śródbłonka naczyń [48], komórek mezotelialnych [14], mezangialnych [27] i fibroblastów [71]. Zrozumienie znaczenia, jakie może mieć ten proces w warunkach przewlekłej ekspozycji *in vivo*, zapoczątkowały prace Vracko i Benditta. Zaobserwowali oni, iż fibroblasty wyizolowane ze skóry pacjentów z cukrzycą charakteryzował znacznie mniejszy potencjał proliferacyjny w porównaniu z komórkami pobranymi od zdrowych dawców w podobnym wieku [80]. Później stwierdzono, że w fibroblastach pobranych od chorych na cukrzycę szybko pojawiają się cechy, któ-





Ryc. 2. Wpływ szlaków insulinozależnych na długość życia u ssaków (wg [69]). Insulina i IGF-1 hamują aktywność transkrypcyjną czynnika FoxO. Zmniejszenie aktywności biologicznej insuliny i IGF-1 odblokowuje FoxO, który zmienia profil ekspresji genów na taki, który sprzyja długowieczności. Zmniejszenie stymulacji komórek tkanki tłuszczowej przez insulinę indukują wytwarzanie hipotetycznego czynnika, który na drodze humoralnej indukuje korzystne zmiany ekspresji genów w innych tkankach. Wpływ restrykcji kalorycznej może wiązać się, ze zmniejszeniem poziomów insuliny i IGF-1 i być może wzrostem aktywności SIRT1, które aktywują białka FoxO. Jednak zmniejszenie aktywności insuliny bez restrykcji dietetycznej (jak w otyłości skojarzonej z insulinopornością) może potęgować efekty działania FoxO i nasilać hiperглиkemię

re występują w komórkach starych, m.in. hipertrofia, nieregularność kształtu, wakuolaryzacja i wielojądrzastość [46,53]. Przedwczesne starzenie się zaobserwowano również w komórkach progenitorowych śródbłonna wyizolowanych od chorych na cukrzycę [67], a także w aortalnych komórkach śródbłonna u szczurów rasy Zucker z modelową cukrzycą typu 2 [15] i u myszy z cukrzycą indukowaną streptozotocyną [84]. Podobne wyniki zaobserwowano także w doświadczeniach odtwarzających w warunkach *in vitro* środowisko cukrzycowe: stwierdzono np. szybsze starzenie się komórek śródbłonna rosnących w macierzy kolagenowej zmodyfikowanej przez glikację [20]. Zaobserwowano również, że starzenie się fibroblastów skórnych [10] i komórek śródbłonna [84] zachodzi szybciej w warunkach odpowiadających hiperglykemi i cukrzycowej niż przy prawidłowym stężeniu glukozy. Stwierdzono jednocześnie, że takie działanie glukozy jest związane z jej aktywnością metaboliczną, a nie z indukowaną hiperosmolalnością [10]. Na przykładzie komórek mezotelium otrzewnowego wykazano, że czynnikiem, który w istotnym stopniu przyspiesza starzenie się komórek poddanych działaniu dużego stężenia glukozy, jest stres oksydacyjny [42]. Stwierdzono, że w takich warunkach wzrasta wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS), prawdopodobnie wskutek dysfunkcji mitochondriów [43]. Ponadto drastycznie obniża się wewnątrzkomórkowe stężenie zredukowanego glutationu (głównego komórkowego antyoksydanta) i nasilają się tzw. uszkodzenia oksydacyjne DNA [42]. Wzbogacenie komórkowej puli glutationu zmniejsza wytwarzanie ROS i stopień oksydacyjnych uszkodzeń DNA, a także poprawia możliwości proliferacyjne komórek [42]. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że zmniejszenie dostępności glukozy wydłuża życie nicienia *Caenorhabditis elegans*, poprzez mechanizm zależny od kinazy aktywowanej przez AMP (AMPK) [70]. Ciekawe, że w tym przypadku to się wiązało ze wzmożonym wytwarzaniem ROS, a także z trwałą mobilizacją mechanizmów chroniących przed stresem oksydacyjnym.

„PARADOKS INSULINOWY” A DŁUGOWIECZNOŚĆ

Choć niedobór insuliny prowadzi do rozwoju cukrzycy, która z powodu powikłań skraca czas życia, to jednocze-

śnie okazało się, że – paradoksalnie – redukcja aktywności szlaków insulinozależnych sprzyja długowieczności. Szlaki aktywowane przez insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (IGF-1) są silnie zakonserwowane ewolucyjnie i występują także u prostych organizmów modelowych: nicienia *C. elegans* i muszki owocowej *Drosophila melanogaster*. Organizmy te wykorzystują ten sam receptor insuliny i IGF-1, a jego aktywacja uruchamia m.in. kinazę AKT/PKB, która z kolei blokuje aktywność transkrypcyjną czynnika FoxO. Stwierdzono, że mutacje inaktywujące tę ścieżkę sygnałową u nicieni i owadów wydłużają znacznie długość ich życia [41]. Wiąże się to z odblokowaniem czynnika FoxO, który może aktywować geny sprzyjające długowieczności, m.in. te odpowiedzialne za syntezę antyoksydantów, białek opiekuńczych i białek regulujących metabolizm aminokwasów.

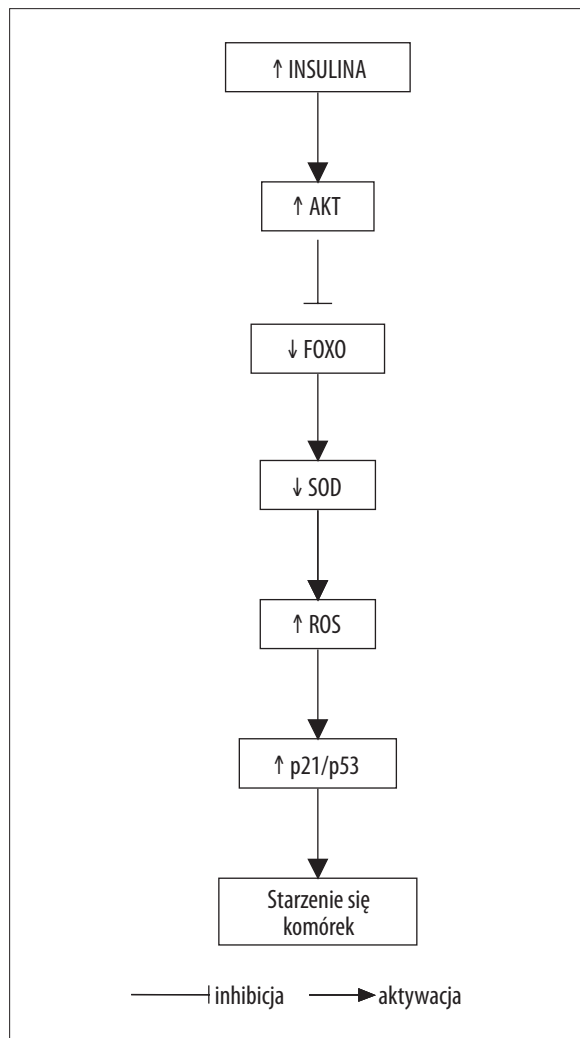
Działanie szlaków insulinozależnych u organizmów wyższych jest znacznie bardziej skomplikowane, również dlatego, że odpowiednikiem pojedynczego receptora insuliny i IGF-1 u nicieni i owadów, są u ssaków dwa osobne receptory. Ponadto ssaki mają przynajmniej cztery postaci czynnika FoxO, które są regulowane przez insulinę. Stwierdzono, że myszy, u których dokonano heterozygotycznej inaktywacji genu receptora IGF-1, żyją o około 26% dłużej [37]. Wiadomo również, że karłowate myszy szczepów Ames i Snell, które nie wydzielają hormonu wzrostu i wskutek tego mają niski poziom IGF-1 w surowicy, żyją dłużej niż myszy dzikie [16]. Podobnie długo żyją myszy pozbawione hormonu stymulującego uwalnianie hormonu wzrostu lub receptora hormonu wzrostu [3]. Wszystkie one mają niski poziom IGF-1. Odniesienie tych obserwacji do ludzi jest jednak skomplikowane. Wiadomo bowiem, że u osób dotkniętych somatotropinową niedoczynnością przysadki dochodzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych, co prowadzi do skrócenia przewidywanej długości życia tych chorych [66].

W przypadku insuliny sytuacja jest bardziej złożona. Wiadomo, że niedobór insuliny u ssaków doprowadza do dramatycznych zaburzeń metabolicznych, kończących się

śmiercią. Myszy z nieczynnym receptorem insulinowym umierają wkrótce po urodzeniu z powodu kwasicy ketonowej [2]. Natomiast pojawienie się insulinooporności (u poza tym zdrowych i nieotyłych osób) jest czynnikiem zwiastującym wystąpienie chorób wieku podeszłego [31]. Zatem ogólnoustrojowe zniesienie działania insuliny prowadzi do zdecydowanie niekorzystnych następstw. Jednak selektywne zablokowanie działania insuliny w wybranych tkankach może wywierać już zupełnie inne efekty. Zaobserwowano to u myszy szczepu FIRKO z delecją receptora insulinowego w tkance tłuszczowej [12]. Okazało się, że takie myszy pozostają szczupłe, mimo że – w przeliczeniu na masę ciała – spożywają więcej pokarmu. Ponadto mają mniejszą insulinemię i nie rozwijają się u nich związane z wiekiem insulinooporność. Zwiększa się natomiast (o około 15%) zarówno średnia, jak i maksymalna długość życia [11]. Obserwacja ta jest istotna, ponieważ wykazuje, że zmiana działania insuliny w jednej tkance może mieć wpływ na starzenie się całego organizmu. Sugeruje zatem obecność niezidentyfikowanego jeszcze mediatora, który – wydzielany przez tkankę tłuszczową – wywoływałby w innych komórkach zmiany, sprzyjające długowieczności (ryc. 2). Rozważa się również, czy u myszy FIRKO nie doszło do inaktywacji receptora insulinowego w makrofagach występujących w tkance tłuszczowej [69]. Wiadomo, że w otyłości makrofagi akumulują się w tkance tłuszczowej i są źródłem mediatorów odczynu zapalnego, który przyczynia się do insulinooporności. Zatem zmniejszenie aktywności makrofagów mogło się potencjalnie przyczynić do korzystnych zmian u myszy FIRKO.

O ile zwiększenie ekspresji czynnika Fox0 wystarcza, aby wydłużyć życie muszki owocowej [39], nie wiadomo dokładnie, jak białka rodziny Fox0 działają u ssaków. Wydaje się, że antagonizują one działanie insuliny, a z kolei insulina hamuje ich aktywność [57]. Ułatwia to utrzymanie homeostazy energetycznej w czasie głodzenia, ale w przypadku insulinooporności może nasilać hiperglikemię [7]. Świadczy o tym obserwacja, że heterozygotyczna delecja genu kodującego Fox01 u insulinoopornych myszy redukuje glukoneogenezę i poprawia tolerancję glukozy [56].

Interesujące jest spostrzeżenie, że aktywność Fox0 może być modulowana przez deacetylację, która jest katalizowana przez białka zwane sirtuinami. Stwierdzono, że nasilenie ekspresji sirtuiny Sir2 wydłuża życie drożdży, nicieni i owadów. U ssaków sirtuiny modulują działanie insuliny w sposób zależny od rodzaju tkanki. Wydaje się, że ich działanie zmierza do optymalizacji wydzielania i działania insuliny w warunkach zmieniającej się podaży energii [82]. Właśnie dlatego sirtuinom przypisuje się znaczącą rolę jako mediatora restrykcji dietetycznej [36]. Ograniczenie spożycia (zwłaszcza zmniejszenie wartości energetycznej pokarmu) jest dobrze udokumentowanym sposobem wydłużenia życia wielu organizmów. Jednocześnie restrykcja kaloryczna prowadzi do takiej zmiany profilu metabolicznego, która jest korzystna w terapii cukrzycy typu 2. Zmiany te obejmują przede wszystkim poprawę wykorzystania glukozy, zmniejszenie insulinooporności i hiperinsulinemii. Zaobserwowano, że w insulinooporności ekspresja sirtuiny SIRT1 w tkankach jest obniżona, a zwiększenie jej ekspresji poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [74]. Ponadto stwierdzono, że związki, które aktywują SIRT1 wykazują potencjał terapeutyczny w eksperymentalnej



Ryc. 3. Mechanizm, poprzez który insulina prawdopodobnie może wpływać na żywotność i starzenie się komórek (wg [67,69]). Aktywacja AKT pod wpływem insuliny inaktywuje czynnik Fox0 i hamuje transkrypcję zależnego od niego genu kodującego SOD. Zmniejszenie aktywności antyoksydacyjnej SOD doprowadza do wzrostu aktywności ROS, które mogą aktywować białka p53 i p21, będące inhibitorami cyklu komórkowego

cukrzycy typu 2 [51,74]. Wśród nich jest zarówno resweratrol – związek występujący naturalnie (np. w winogronach i czerwonym winie), jak i związki zsyntetyzowane laboratoryjnie. Stwierdzono, że u myszy i szczurów z genetycznie lub dietetycznie indukowaną otyłością i insulinoopornością związki te zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, poprawiają tolerancję glukozy, obniżają hiperglikemię i hiperinsulinemię oraz zmniejszają glukoneogenezę [9,51]. Na poziomie molekularnym efekty te wiążą się m.in. z hamowaniem aktywności fosfatazy tyrozynowej PTP1B, która blokuje przekazywanie sygnału z receptora insulinowego [74], oraz ze stymulacją AMPK, która reguluje homeostazę energetyczną ustroju, m.in. w warunkach wysiłku fizycznego [9]. Jest interesujące, że – podobnie jak wysiłek fizyczny – resweratrol zwiększa liczbę i aktywność mitochondriów w hepatocytach [9]. Bardziej złożony jest wpływ SIRT1 na aktywność koaktywatora receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów (PGC-1 α)

[64]. Wiadomo, że PGC-1 α odgrywa główną rolę w regulacji glukoneogenezy i β -oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie, zwłaszcza w sytuacji obniżonej podaży energii. Wzrasta wtedy aktywność SIRT1, co z kolei zwiększa aktywność PGC-1 α , tak aby utrzymać bilans energetyczny. Niezrozumiałym jest natomiast mechanizm działania układu SIRT1/PGC-1 α w cukrzycy. Można by się obawiać, że wzrost aktywności tego układu pogłębi hiperglikemię poprzez stymulację glukoneogenezy. Tymczasem zaobserwowano, że podanie związków indukujących SIRT1 zwierzętom z eksperymentalną cukrzycą poprawia wykorzystanie insuliny i tolerancję glukozy [9,51].

O ważnej roli szlaków sygnalizacyjnych aktywowanych przez insulinę w starzeniu się, przekonują również wyniki badań funkcji komórek poddanych działaniu dużych stężeń insuliny *in vitro* [52]. Stwierdzono, że w takich warunkach dochodzi do przedwczesnego starzenia się komórek śródbłonna i proces ten jest związany z aktywacją kinazy AKT i zahamowaniem czynnika transkrypcyjnego FoxO. Prowadzi to do zmniejszenia ekspresji dysmutazy nadtlenkowej i wzmoczonego generowania ROS, które z kolei aktywują inhibitory cyklu komórkowego p53 i p21 (ryc. 3). Znaczenie tych procesów podkreślają obserwacje wzmoczonej aktywności AKT w blaszkach miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [52] oraz w śródbłonkowych komórkach progenitorowych u chorych z cukrzycą [67].

Skoro zmniejszenie aktywności szlaków zależnych od insuliny sprzyja długowieczności, nasuwa się pytanie, dlaczego cecha ta nie była aktywnie promowana w trakcie ewolucji. Należy jednak pamiętać, że organizmy rozwijały się w środowisku, w którym okresowe niedobory pokarmu były powszechne. W takich warunkach organizmy musiały polegać na własnych zasobach energii, które gromadziły w okresach większej dostępności pokarmu. Możliwe to było dzięki insulinie, której większe wydzielanie było zatem ewolucyjnie korzystne. Jednak obecnie, kiedy nadmierne spożycie wysokoenergetycznych pokarmów stało

się powszechne, przewlekłe nadmierne wydzielanie insuliny w celu usunięcia nadmiaru glukozy prowadzi do rozwoju otyłości i insulinooporności. W kontekście starzenia się ustroju, warto na koniec przytoczyć wyniki badań oceniających stopień insulinooporności u zdrowych stulatków [6]. Okazało się, iż choć z wiekiem oporność tkanek na insulinę rzeczywiście wzrasta, to jednak tylko do około 85–90 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy, dochodzi natomiast do zdecydowanej poprawy odpowiedzi tkanek na insulinę, która wydaje się nawet większa niż u osób 20–40-letnich. W innych badaniach potwierdzono, że tolerancja glukozy oraz działanie insuliny u osób stuletnich są zdecydowanie lepsze niż u osób w wieku 60–80 lat [60]. W zgodności z tymi obserwacjami stwierdzono również, że częstość występowania cukrzycy wśród stulatków jest o blisko połowę mniejsza niż u osób starszych w wieku 65–84 lat [54]. Co więcej, cukrzyca wśród stulatków bywa zwykle diagnozowana około 90 roku życia, ma łagodniejszy przebieg i rzadko wymaga farmakoterapii. Choć jeszcze niedokładnie poznane, takie efekty występujące u stulatków można interpretować jako dowód, że optymalizacja działania insuliny jest związana z długowiecznością.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia homeostazy energetycznej ustroju są jedną z cech procesu starzenia się. Postępująca z wiekiem dysfunkcja komórek β trzustki oraz rozwijająca się insulinooporność mogą doprowadzić do cukrzycy typu 2, jednej z typowych chorób związanych ze starzeniem się. Istnieją jednak przesłanki by sądzić, iż hiperglikemia i hiperinsulinemia mogą przyspieszać tempo rozwoju zmian starczych na poziomie komórkowym i narządowym. Wiadomo, że interwencje dietetyczne poprawiające homeostazę energetyczną prowadzą do wydłużenia życia i zapobiegają cukrzycy typu 2. Intrygujące jest pytanie, czy interwencje farmakologiczne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę, mogłyby też się przyczynić do wydłużenia życia osób zdrowych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abraham E.C., Huaqian J., Aziz A., Kumarasamy A., Datta P.: Role of the specifically targeted lysine residues in the glycation dependent loss of chaperone activity of α A- and α B-crystallins. *Mol. Cell Biochem.*, 2008; 310: 235–239
- [2] Accili D., Drago J., Lee E.J., Johnson M.D., Cool M.H., Salvatore P., Asico L.D., Jose P.A., Taylor S.I., Westphal H.: Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat. Genet.*, 1996; 12: 106–109
- [3] Al-Regaiey K.A., Masternak M.M., Bonkowski M., Sun L., Bartke A.: Long-lived growth hormone receptor knockout mice: interaction of reduced insulin-like growth factor I/insulin signaling and caloric restriction. *Endocrinology*, 2005; 146: 851–860
- [4] Andres R.: Aging, diabetes, and obesity: standards of normality. *Mt. Sinai J. Med.*, 1981; 48: 489–495
- [5] Andres R., Tobin J.D.: Aging and the disposition of glucose. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1975; 61: 239–249
- [6] Barbieri M., Rizzo M.R., Manzella D., Grella R., Ragno E., Carbonella M., Abbatecola A.M., Paolisso G.: Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians. *Exp. Gerontol.*, 2003; 38: 137–143
- [7] Barthel A., Schmolli D., Unterman T.G.: FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005; 16: 183–189
- [8] Barzilai N., Banerjee S., Hawkins M., Chen W., Rossetti L.: Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 1353–1361
- [9] Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A., Prabhu V.V., Allard J.S., Lopez-Lluch G., Lewis K., Pistell P.J., Poosala S., Becker K.G., Boss O., Gwinn D., Wang M., Ramaswamy S., Fishbein K.W., Spencer R.G., Lakatta E.G., Le Counter D., Shaw R.J., Navas P., Puigserver P., Ingram D.K., de Cabo R., Sinclair D.A.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006; 444: 337–342
- [10] Blazer S., Khankin E., Segev Y., Ofir R., Yalon-Hacohen M., Kra-Oz Z., Gottfried Y., Larisch S., Skorecki K.L.: High glucose-induced replicative senescence: point of no return and effect of telomerase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 296: 93–101
- [11] Blüher M., Kahn B.B., Kahn C.R.: Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 2003; 299: 572–574
- [12] Blüher M., Michael M.D., Peroni O.D., Ueki K., Carter N., Kahn B.B., Kahn C.R.: Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev. Cell*, 2002; 3: 25–38
- [13] Bohlender J.M., Franke S., Stein G., Wolf G.: Advanced glycation end products and the kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2005; 289: F645–F659
- [14] Breborowicz A., Rodela H., Oreopoulos D.G.: Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells *in vitro*. *Kidney Int.*, 1992; 41: 1280–1285

- [15] Brodsky S.V., Gealekman O., Chen J., Zhang F., Togashi N., Crabtree M., Gross S.S., Nasijetti A., Goligorsky M.S.: Prevention and reversal of premature endothelial cell senescence and vasculopathy in obesity-induced diabetes by ebelsen. *Circ. Res.*, 2004; 94: 377–384
- [16] Brown-Borg H.M., Borg K.E., Meliska C.J., Bartke A.: Dwarf mice and the ageing process. *Nature*, 1996; 384: 33
- [17] Cerami A.: Hypothesis. Glucose as a mediator of aging. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1985; 33: 626–634
- [18] Cerami A., Vlassara H., Brownlee M.: Glucose and aging. *Sci. Am.*, 1987; 256: 90–96
- [19] Chang A.M., Halter J.B.: Aging and insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003; 284: E7–E12
- [20] Chen J., Brodsky S.V., Goligorsky D.M., Hampel D.J., Li H., Gross S.S., Goligorsky M.S.: Glycated collagen I induces premature senescence-like phenotypic changes in endothelial cells. *Circ. Res.*, 2002; 90: 1290–1298
- [21] Chen M., Bergman R.N., Pacini G., Porte D.Jr.: Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 60: 13–20
- [22] Chen M., Bergman R.N., Porte D.Jr.: Insulin resistance and beta-cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988; 67: 951–957
- [23] Chen M., Halter J.B., Porte D.Jr.: The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1987; 35: 417–424
- [24] Chumlea W.C., Garry P.J., Hunt W.C., Rhyne R.L.: Distributions of serial changes in stature and weight in a healthy elderly population. *Hum. Biol.*, 1988; 60: 917–925
- [25] Clark A., Wells C.A., Buley I.D., Cruickshank J.K., Vanhegan R.I., Matthews D.R., Cooper G.J., Holman R.R., Turner R.C.: Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res.*, 1988; 9: 151–159
- [26] Colman E., Katzel L.I., Rogus E., Coon P., Muller D., Goldberg A.P.: Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle-aged and older men with impaired glucose tolerance. *Metabolism*, 1995; 44: 1502–1508
- [27] Cosio F.G.: Effects of high glucose concentrations on human mesangial cell proliferation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995; 5: 1600–1609
- [28] Currie C.J., Kraus D., Morgan C.L., Gill L., Stott N.C., Peters J.R.: NHS acute sector expenditure for diabetes: the present, future, and excess in-patient cost of care. *Diabet. Med.*, 1997; 14: 686–692
- [29] DeFronzo R.A.: Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care*, 1981; 4: 493–501
- [30] Dyer D.G., Dunn J.A., Thorpe S.R., Bailie K.E., Lyons T.J., McCance D.R., Baynes J.W.: Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J. Clin. Invest.*, 1993; 91: 2463–2469
- [31] Facchini F.S., Hua N., Abbasi F., Reaven G.M.: Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 3574–3578
- [32] Faraj M., Lu H.L., Cianflone K.: Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem. Cell Biol.*, 2004; 82: 170–190
- [33] Ferrannini E., Vichi S., Beck-Nielsen H., Laakso M., Paolisso G., Smith U.: Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 1996; 45: 947–953
- [34] Fink R.I., Revers R.R., Kolterman O.G., Olefsky J.M.: The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging. *Diabetes*, 1985; 34: 275–280
- [35] Fulop T., Larbi A., Douzich N.: Insulin receptor and ageing. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2003; 51: 574–580
- [36] Guarente L.: Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature*, 2006; 444: 868–874
- [37] Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Geloan A., Even P.C., Cervera P., Le Bouc Y.: IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 2003; 421: 182–187
- [38] Horwitz J.: Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 10449–10453
- [39] Hwangbo D.S., Gershman B., Tu M.P., Palmer M., Tatar M.: Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature*, 2004; 429: 562–566
- [40] Kahn B.B., Flier J.S.: Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 473–481
- [41] Kimura K.D., Tissenbaum H.A., Liu Y., Ruvkun G.: *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1997; 277: 942–946
- [42] Ksiazek K., Breborowicz A., Jorres A., Witowski J.: Oxidative stress contributes to accelerated development of the senescent phenotype in human peritoneal mesothelial cells exposed to high glucose. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007; 42: 636–641
- [43] Ksiazek K., Passos J.F., Olijslagers S., von Zglinicki T.: Mitochondrial dysfunction is a possible cause of accelerated senescence of mesothelial cells exposed to high glucose. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 366: 793–799
- [44] Laybutt D.R., Sharma A., SgROI D.C., Gaudet J., Bonner-Weir S., Weir G.C.: Genetic regulation of metabolic pathways in beta-cells disrupted by hyperglycemia. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 10912–10921
- [45] Leahy J.L.: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.*, 2005; 36: 197–209
- [46] Loots M.A., Lamme E.N., Mekkes J.R., Bos J.D., Middelkoop E.: Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch. Dermatol. Res.*, 1999; 291: 93–99
- [47] McGarry J.D., Dobbins R.L.: Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia*, 1999; 42: 128–138
- [48] McGinn S., Poronnik P., King M., Gallery E.D., Pollock C.A.: High glucose and endothelial cell growth: novel effects independent of autocrine TGF- β 1 and hyperosmolarity. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2003; 284: C1374–C1386
- [49] Meneilly G.S., Elliott T., Tessier D., Hards L., Tildesley H.: NIDDM in the elderly. *Diabetes Care*, 1996; 19: 1320–1325
- [50] Meneilly G.S., Ryan A.S., Velthuis J.D., Elahi D.: Increased disorderliness of basal insulin release, attenuated insulin secretory burst mass, and reduced ultradian rhythmicity of insulin secretion in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 4088–4093
- [51] Milne J.C., Lambert P.D., Schenk S., Carney D.P., Smith J.J., Gagne D.J., Jin L., Boss O., Perni R.B., Vu C.B., Bemis J.E., Xie R., Disch J.S., Ng P.Y., Nunes J.J., Lynch A.V., Yang H., Galonek H., IsraeIian K., Choy W., Iffland A., Lavu S., Medvedik O., Sinclair D.A., Olefsky J.M., Jirousek M.R., Elliott P.J., Westphal C.H.: Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature*, 2007; 450: 712–716
- [52] Miyauchi H., Minamoto T., Tateno K., Kunieda T., Toko H., Komuro I.: Akt negatively regulates the *in vitro* lifespan of human endothelial cells via a p53/p21-dependent pathway. *EMBO J.*, 2004; 23: 212–220
- [53] Morocutti A., Earle K.A., Sethi M., Piras G., Pal K., Richards D., Rodemann P., Viberti G.: Premature senescence of skin fibroblasts from insulin-dependent diabetic patients with kidney disease. *Kidney Int.*, 1996; 50: 250–256
- [54] Motta M., Bennati E., Capri M., Ferlito L., Malaguarnera M.: Diabetes mellitus in the extreme longevity. *Exp. Gerontol.*, 2008; 43: 102–105
- [55] Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., 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: 13–21
- [56] Nakae J., Biggs W.H.3rd, Kitamura T., Cavenee W.K., Wright C.V., Arden K.C., Accili D.: Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nat. Genet.*, 2002; 32: 245–253
- [57] Nakae J., Oki M., Cao Y.: The FoxO transcription factors and metabolic regulation. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 54–67
- [58] Olson L.K., Qian J., Poutout V.: Glucose rapidly and reversibly decreases INS-1 cell insulin gene transcription via decrements in STF-1 and C1 activator transcription factor activity. *Mol. Endocrinol.*, 1998; 12: 207–219
- [59] Oterdoom L.H., de Vries A.P., Gansevoort R.T., de Jong P.E., Gans R.O., Bakker S.J.: Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 1587–1592
- [60] Paolisso G., Tagliamonte M.R., Rizzo M.R., Carella C., Gambardella A., Barbieri M., Varricchio M.: Low plasma insulin-like growth factor-1 concentrations predict worsening of insulin-mediated glucose uptake in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1999; 47: 1312–1318
- [61] Reaven E., Gold G., Reaven G.: Effect of age on leucine-induced insulin secretion by the beta-cell. *J. Gerontol.*, 1980; 35: 324–328
- [62] Resnick H.E., Harris M.I., Brock D.B., Harris T.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; 23: 176–180



- [63] Roberge C., Carpentier A.C., Langlois M.F., Baillargeon J.P., Ardilouze J.L., Maheux P., Gallo-Payet N.: Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: E1465–E1478
- [64] Rodgers J.T., Lerin C., Gerhart-Hines Z., Puigserver P.: Metabolic adaptations through the PGC-1alpha and SIRT1 pathways. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 46–53
- [65] Rodriguez-Manas L., Sanchez-Rodriguez C., Vallejo S., El-Assar M., Peiro C., Azcutia V., Matesanz N., Sanchez-Ferrer C.F., Nevado J.: Pro-inflammatory effects of early non-enzymatic glycated proteins in human mesothelial cells vary with cell donor's age. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 149: 979–987
- [66] Rosen T., Bengtsson B.A.: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*, 1990; 336: 285–288
- [67] Rosso A., Balsamo A., Gambino R., Dentelli P., Falcioni R., Cassader M., Pegoraro L., Pagano G., Brizzi M.F.: p53 Mediates the accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in diabetes. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 4339–4347
- [68] Rudich A., Tirosh A., Potashnik R., Hemi R., Kanety H., Bashan N.: Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 1998; 47: 1562–1569
- [69] Russell S.J., Kahn C.R.: Endocrine regulation of ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007; 8: 681–691
- [70] Schulz T.J., Zarse K., Voigt A., Urban N., Birringer M., Ristow M.: Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab.*, 2007; 6: 280–293
- [71] Sibbitt W.L.Jr., Mills R.G., Bigler C.F., Eaton R.P., Griffey R.H., Vander Jagt D.L.: Glucose inhibition of human fibroblast proliferation and response to growth factors is prevented by inhibitors of aldose reductase. *Mech. Ageing Dev.*, 1989; 47: 265–279
- [72] Stopper H., Schupp N., Bahner U., Sebekova K., Klassen A., Heidland A.: Genomic damage in end-stage renal failure: potential involvement of advanced glycation end products and carbonyl stress. *Semin. Nephrol.*, 2004; 24: 474–478
- [73] Suji G., Sivakami S.: Glucose, glycation and aging. *Biogerontology*, 2004; 5: 365–373
- [74] Sun C., Zhang F., Ge X., Yan T., Chen X., Shi X., Zhai Q.: SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.*, 2007; 6: 307–319
- [75] Tan A.L., Forbes J.M., Cooper M.E.: AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.*, 2007; 27: 130–143
- [76] Thampi P., Zarina S., Abraham E.C.: alpha-crystallin chaperone function in diabetic rat and human lenses. *Mol. Cell Biochem.*, 2002; 229: 113–118
- [77] Vasdev S., Gill V., Singal P.: Role of advanced glycation end products in hypertension and atherosclerosis: therapeutic implications. *Cell Biochem. Biophys.*, 2007; 49: 48–63
- [78] Veiraiah A.: Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease. *Angiology*, 2005; 56: 431–438
- [79] Vlassara H., Bucala R., Striker L.: Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab. Invest.*, 1994; 70: 138–151
- [80] Vracko R., Benditt E.P.: Restricted replicative life-span of diabetic fibroblasts *in vitro*: its relation to microangiopathy. *Fed. Proc.*, 1975; 34: 68–70
- [81] Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1111–1119
- [82] Yang T., Fu M., Pestell R., Sauve A.A.: SIRT1 and endocrine signaling. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2006; 17: 186–191
- [83] Yim M.B., Yim H.S., Lee C., Kang S.O., Chock P.B.: Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001; 928: 48–53
- [84] Yokoi T., Fukuo K., Yasuda O., Hotta M., Miyazaki J., Takemura Y., Kawamoto H., Ichijo H., Ogihara T.: Apoptosis signal-regulating kinase 1 mediates cellular senescence induced by high glucose in endothelial cells. *Diabetes*, 2006; 55: 1660–1665