

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чернышева Е.Н.¹

¹ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Изучали влияние комплексного подхода с использованием метформина на основные маркеры и показатели процесса преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом. Для достижения поставленной цели на условиях добровольного информированного согласия в исследование вошел 41 пациент с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет - 50,0 (39,0; 55,0) лет, из них 29 мужчин (70,7%) и 12 женщин (29,3%). Диагностика метаболического синдрома была основана на критериях, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009г.). Коэффициент скорости старения и биологический возраст вычисляли по формулам Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б., концентрацию висфатина (нг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. Комплексный подход включал в себя сочетание немедикаментозных (коррекция питания и физической активности) и медикаментозных (метформин) компонентов лечения. Доза метформина составила 1700 мг в сутки на протяжении года. Данное лечение показало свою эффективность для коррекции основных компонентов метаболического синдрома, оно привело к уменьшению содержания висфатина – маркера преждевременного старения и дало возможность проведения геропротективных мероприятий - через год коэффициент скорости старения достиг 1,06 (1,05; 1,16), а биологический возраст приблизился к календарному и составил 51,0 (44,9; 54,3) года.

Ключевые слова: метаболический синдром, преждевременное старение, висфатин, метформин, геропротектика.

EXPERIENCE OF THE INTEGRATED TREATMENT TO CORRECTION PREMATURE AGING PROCESSES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Chernysheva E.N.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

We studied the effects of an integrated approach to the use of metformin on the main markers and indicators of the process of premature aging in patients with metabolic syndrome. To achieve this goal under the terms of voluntary informed consent entered the study 41 patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome between the ages of 30 to 60 years old - 50.0 (39.0; 55.0) years, 29 of them are male (70.7%) and 12 females (29.3%). Diagnosis of metabolic syndrome was based on the criteria proposed by experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology (2009). Aging rate coefficient and biological age was calculated according to formulas Gorelkina A.G. and Pinkhasov B.B., visfatin concentrations (ng / ml) was determined by enzyme immunoassay. A comprehensive approach includes a combination of non-drug (correction of nutrition and physical activity) and drug (metformin) components of the treatment. Metformin dose was 1700 mg per day throughout the year. This approach is shown to be effective for the correction of the main components of the metabolic syndrome, it led to a decrease in the content of visfatin - a marker of premature aging and given the possibility of geroprotection - one year aging rate coefficient reached 1.06 (1.05; 1.16), and biological age close to the calendar and was 51.0 (44.9; 54.3) years.

Keywords: metabolic syndrome, premature aging, visfatin, metformin, geroprotection.

Метаболический синдром (МС) является одной из актуальных проблем современной медицины. Патогенетической основой МС является инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, которые объединяют интересы терапевтов, кардиологов и эндокринологов для решения данной проблемы [8]. Следует отметить, что каждый из этих факторов оказывает существенное влияние на риск развития сердечно-сосудистых

заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) [10].

Пациенты с метаболическим синдромом ведут гиподинамичный образ жизни, переедают. Данные факторы, изолированно или в совокупности, могут привести к развитию преждевременного старения. Если человек стареет преждевременно, то он является поставщиком возрастзависимой патологии у пациентов молодых и средних лет. При этом наличие данных болезней будет способствовать ещё большему ускорению темпа старения и замыканию порочного круга [3]. В проведенных ранее исследованиях был установлен факт развития преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом [6]. Диагностика преждевременного старения была основана на определении биологического возраста (БВ). Если БВ опережал календарный, то старение развивалось преждевременно [4].

Руководящие силы любого государства своей первоочередной задачей ставят достижение максимальной продолжительности полноценной и активной жизни каждого человека. В связи с этим, в последнее время, особое внимание уделяется проведению ранней диагностики преждевременного старения и поиску геропротекторов, которые способны увеличивать продолжительность жизни [1].

В исследованиях, проводимых ранее, мы выявили диагностически значимое повышение уровня адипокина - висфатина именно у пациентов с преждевременным старением, что позволило предложить данный адипокин в качестве одного из маркеров преждевременного старения [7]. К сожалению, и по сей день, нет ни одного геропротектора, доказательная база которого была бы неоспорима. Бигуанид (метформин), применяемый для лечения пациентов с СД 2-го типа, так же является одним из представителей геропротекторов. Применение его у пациентов с МС весьма перспективно, так как он воздействует на основное звено патогенеза – ИР. Кроме этого, положительное влияние на ИР оказывает достаточная физическая активность и правильное питание [5]. В ранее проводимых нами исследованиях, была установлена связь между ИР и процессом преждевременного старения [7]. На основании вышеизложенных данных сформулирована цель исследования - изучение влияния комплексного лечения с использованием метформина на основные маркеры и показатели процесса преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования

Проведение данного исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол заседания №5 от 2 февраля 2012 года). Диагностика МС была основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов в 2009г. Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 и моложе 30 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия,

аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев.

В исследование на условиях добровольного информированного согласия первоначально нами было включено 43 человека с СД 2-го типа и МС. До конца исследования (через 12 месяцев) не изменил своим принципам приема препарата 41 пациент в возрасте -50,0 (39,0; 55,0) лет, из них 29 мужчин (70,7%) и 12 женщин (29,3%).

Протокол исследования включал антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии и окружности бедер (см); индекса массы тела (ИМТ) = вес/рост² и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (HbA1c - %), уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin AccuBind Elisa» методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА- IR) по формуле = глюкоза (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии ИР. Выявление артериальной гипертензии осуществлялось путем офисного измерения артериального давления по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК (мм.рт.ст.). Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС – ХС ЛПНП – ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле = (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛНВП.

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, вошедших в данное исследование.

Таблица 1

Характеристика клиничко – лабораторных показателей пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом

| Показатели, единицы измерения | Больные с СД 2-го типа и МС (n=41) | Показатели, единицы измерения | Больные с СД 2-го типа и МС (n=41) |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Возраст (года) | 50,0 (39,0; 55,0) | Инсулин (мкЕд/мл) | 42,6 (33,5; 51,1) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 36,0 (33,5; 41,6) | НОМА- IR | 13,0 (8,6; 17,2) |
| Окружность талии, см | 134,0 (125,0; 140,0) | Общий холестерин (ммоль/л) | 6,7 (6,1; 7,2) |

| | | | |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|
| Окружность бедер, см | 125,5 (110,0; 137,5) | Триглицериды (ммоль/л) | 3,3 (2,4; 3,6) |
| Систолическое АД, мм.рт.ст. | 152,0 (144,5; 157,0) | ХС ЛПНП (ммоль/л) | 4,2 (3,8; 4,7) |
| Диастолическое АД, мм.рт.ст. | 96,0 (92,0; 99,0) | ХС ЛПВП (ммоль/л) | 1,05 (1,0; 1,5) |
| Глюкоза (ммоль/л) | 7,0 (6,3; 8,2) | ХС ЛПОНП (ммоль/л) | 1,4 (1,0; 1,6) |
| НbA1c (%) | 6,6 (6,0; 7,0) | Коэффициент атерогенности | 4,2 (3,5; 5,1) |

Содержание висфатина в сыворотке крови (нг/мл) определяли методом ИФА с помощью набора RayBio® Visfatin Enzyme (Германия). Диагностика преждевременного старения была основана на определении БВ и коэффициент скорости старения (КСС), которые вычисляли по формулам Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, если КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения [2].

Всем пациентам были даны рекомендации по коррекции питания и физической активности. Прием метформина начинали с 425 мг в сутки в течение недели (для минимизации проявления побочных эффектов со стороны желудочно – кишечного тракта), с последующим доведением дозы до 1700 (850 мг два раза в день) мг в сутки. Прием препарата продолжался на протяжении года с контролем всех показателей через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ STATISTICA 7,0 (StatSoft, версия 7, USA). Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ). Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 2 представлена динамика основных клинико – лабораторных показателей при использовании комплексного лечения с применением метформина у пациентов с СД 2-го типа и МС.

Таблица 2

Динамика клинико – лабораторных показателей на фоне комплексного лечения с применением метформина

| Исслед. показатели | Период наблюдения | | | | |
|--------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| | до лечения | 3 месяца | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев |
| Вес (кг) | 114,5 (106,4;122) | 103,9 (96,0;115,2)* | 98,5 (92,0;109,1) *,** | 95,0 (89,8;107,0) *,** | 93,6 (86,5; 104,0) *,**, Δ |

| | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| ОТ (см) | 134,0 (125,0; 140) | 126,5 (119,0;132,5) * | 120,5 (112,0;127,0) *,** | 115,0 (107,0; 124,5) *,** | 111,0 (103,5; 118,5) *,**,Δ |
| ОБ (см) | 125,5 (110;137,5) | 122,0 (107,5;131,0) * | 117,5 (107,0;127,5)* | 116,0 (106,0; 125,0) *,** | 114,5 (104,0; 122,5) *,**, Δ |
| Инсулин (мкЕд/мл) | 42,6 (33,5;51,1) | 35,9 (31,8; 49,0) * | 33,7 (28,5; 44,1) * | 30,5 (25,0; 37,6) *,**, Δ | 28,0 (24,5; 34,0) *,**,Δ |
| Глюкоза (ммоль/л) | 7,0 (6,3; 8,2) | 6,5 (6,0; 7,1) * | 6,0 (5,8; 6,6) * | 5,6 (5,7; 6,4) * | 5,9 (5,5;6,1) * |
| НОМА - IR | 13,2 (8,6; 17,2) | 9,9 (8,1; 18,8) * | 8,7 (7,2; 12,5) * | 7,9 (6,8; 11,0) *, **, Δ | 7,0 (6,1; 8,9) *, **, Δ |
| ОХС (ммоль/л) | 6,7 (6,1; 7,2) | 6,8 (6,2; 7,3) | 6,4 (6,0; 6,9) * | 6,1 (5,9; 6,6) *,**, Δ | 5,9 (5,6; 6,5) *,**, Δ |
| ХС ЛПНП (ммоль/л) | 4,2 (3,8; 4,7) | 4,0 (3,9; 4,6) | 3,7 (3,5; 4,3) * | 3,5 (3,2; 4,0) *,**, Δ | 3,1 (2,9; 3,5) *,**, Δ, ◇ |
| ХС ЛПВН (ммоль/л) | 1,05 (1,0; 1,5) | 1,16 (0,9; 1,49) | 1,2 (1,0; 1,5) | 1,35 (1,1; 1,6) *,** | 1,5 (1,3;1,65) *,**,Δ |
| ТГ (ммоль/л) | 3,3 (2,4; 3,6) | 3,0 (2,6; 3,4) * | 2,5 (2,2; 3,0) *,** | 2,0 (1,8; 2,6) *,** | 1,7 (2,0; 2,2) *,**,Δ |
| САД (мм.рт.ст.) | 152,0 (145,5; 155) | 150,0 (143,0; 155) | 145,0 (140,0;150,0) * | 140,0 (137,0; 147,0) *,** | 137,0 (134,5; 145,0) *, **,Δ,◇ |
| ДАД (мм.рт.ст.) | 95,0 (94,5;100) | 93,0 (91,5; 97,0) | 91,0 (89,5;95,0)* | 87,0 (84,5;92,0) *,** | 85,0 (84,0;89,0) *,**, Δ |

Примечание:

* - $p < 0,05$ достоверность различий показателей всех временных интервалов по сравнению с параметрами до лечения,

** - через 3 месяца лечения и остальными временными интервалами,

Δ - через 6 месяцев и 9; 12 месяцев, ◇ - через 9 месяцев и 12 месяцев.

Статистически значимые изменения выявлены уже через 3 месяца по весу, окружности талии, окружности бедер, инсулину, триглицеридам, ($p < 0,05$). Через 6 месяцев все показатели относятся к статистически значимым.

В результате комплексного подхода с использованием метформина у пациентов через 12 месяцев вес уменьшился на 18,3% (20,9 кг), окружность талии на 17,2% (23см), окружность бедер на 8,9% (11,0 см); концентрация инсулина на 34,3% (14,6 мкЕд/мл), глюкозы на 15,7% (1,1 ммоль/л); НОМА - IR на 46%; общий холестерин на 12% (0,8 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности на 26,2% (1,1 ммоль/л), триглицериды на 48,5% (1,6 ммоль/л), содержание липопротеидов высокой плотности увеличилось на 43% (0,45

ммоль/л). Кроме этого, отмечена положительная динамика уровня Hb A1c с 6,6 (6,0; 7,0)% (начало исследования) до 6,0 (5,7; 6,3)% через 12 месяцев наблюдения.

Динамика уровня маркера преждевременного старения - висфатина за 12 месяцев наблюдения представлена на рисунке 1.

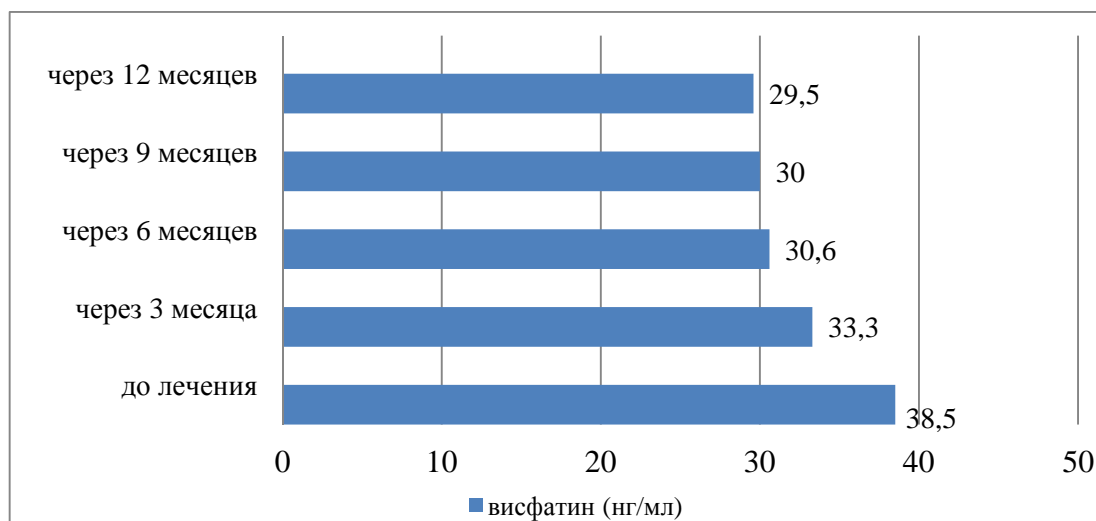


Рис. 1. Динамика концентрации висфатина на фоне комплексного лечения с применением метформина

Уже через 3 месяца комплексного воздействия отмечена положительная динамика содержания висфатина и показатели статистически значимы, ($p < 0,05$). В общей сложности содержание висфатина за 12 месяцев снизилось почти на 20%.

Динамика основных показателей процесса преждевременного старения - БВ и КСС, представлена в таблице 3. Статистически значимые различия по КСС и БВ, мы получили уже после 3–х месяцев, спустя ещё три месяца показатели снизились, но достоверной значимости не имели, ($p > 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей биологического возраста, коэффициента скорости старения на фоне комплексного лечения с применением метформина

| Период наблюдения | Больные с СД 2-го типа и МС (n=41) | |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | Исследуемые показатели | |
| | КСС | БВ (годы) |
| до лечения | 1,28 (1,25; 1,53) | 58,0 (54,6; 61,8) |
| через 3 месяца | 1,17 (1,21; 1,45) * | 55,9 (51,9; 58,9) * |
| через 6 месяцев | 1,1 (1,15; 1,38) * | 53,0 (51,4; 57,5) *, |
| через 9 месяцев | 1,08 (1,09; 1,22) *,** | 52,5 (48,5; 56,2) *, ** |
| через 12 месяцев | 1,06 (1,05; 1,16) *,** | 51,0 (44,9; 54,3) *, ** |

Примечание:

* - $p < 0,05$ достоверность различий показателей всех временных интервалов по сравнению с параметрами до лечения в исследуемой группе,

** - через 3 месяца лечения с остальными временными интервалами в исследуемой группе.

В исследованиях проведенных ранее было установлено наличие положительных статистически значимых связей между висфатином и содержанием продуктов перекисного окисления липидов. Данный факт свидетельствует об участии висфатина в окислительно – восстановительных процессах организма. Мы полагаем, что ИР приводит к гипервисфатинемии, которая в свою очередь усиливает выработку свободных жирных кислот, далее происходит активация перекисного окисления липидов с накоплением недоокисленных продуктов, это приводит к изменению течения фундаментальных механизмов старения человека – мы сталкиваемся с процессом преждевременного старения.

Для коррекции процесса преждевременного старения нами с положительным эффектом был применен комплексный подход: сочетание немедикаментозных (коррекция питания и физической активности) и медикаментозных (метформин) компонентов лечения.

Основное действие метформина направлено на устранение инсулинорезистентности печени и периферических тканей. Кроме этого, метформин проводит активную коррекцию других нарушений метаболизма, имеющих место при МС: в печени метформин снижает процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также подавляет окисление свободных жирных кислот и липидов [9]. Важно, что метформин не только повышает аффинность инсулиновых рецепторов и изменяет их конформацию, но и стимулирует рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира [11, 9]. В нашем исследовании мы получили подтверждение этому факту – за год приема препарата и выполнения рекомендаций по питанию и ведению здорового образа жизни вес снизился на 20,9 кг. В результате, мы получили положительный результат – произошло статистически значимое снижение основных клинико – лабораторных показателей. Кроме этого, хочется отметить, что за 12 месяцев комплексного воздействия на фоне снижения инсулинорезистентности наблюдается уменьшение содержания висфатина, БВ и КСС.

Заключение

Комплексный подход с применением метформина высокоэффективен для коррекции основных компонентов метаболического синдрома. Он приводит к уменьшению содержания висфатина – маркера преждевременного старения и дает возможность проведения геропротективных мероприятий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при метаболическом синдроме - через год коэффициент скорости старения достиг 1,06 (1,05; 1,16), а биологический возраст приблизился к календарному и составил 51,0 (44,9; 54,3) года.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. - Спб.: Наука, 2003. – С. 468.
2. Горелкин А. Г., Пинхасов Б.Б. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения // Патент Росси № 2387374. 2008. Бюл. № 12.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. - М: Биоинформсервис, 2002. – С. 464.
4. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. – ГЭОТАР - Медиа, 2008. – С.973.
5. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Шатило В.Б. Преждевременное старение: причины, профилактика, лечение // Медицинский вестник. - 2001. - №1.- С. 5 - 24.
6. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 83 – 87.
7. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал), Modern Research of Social Problems. - 2013. - №9 (29); URL: <http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/9201311> (дата обращения: 23.09.13).
8. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. - 2004. V. 55. - №. 6. – P. 3145 – 3152.
9. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab* - 2003. V. 29. - №. 6. – P.45 – 52.
10. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Kamei N., Tobe K. Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis.// *Atherosclerosis Suppl.* – 2006. V. 7. – №. 3. – P.164 - 170.

Рецензенты:

Панов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань;

Абдрашитова А.Т., д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань.