

Рандомизированное клиническое исследование: влияние метформина на маркеры оксидативного стресса и антиоксидантные резервы у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized clinical trial

Alireza Esteghamati, Delaram Eskandari, Hossein Mirmiranpour, Sina Noshad,
Mostafa Mousavizadeh, Mehdi Hedayati, Manouchehr Nakhjavan//Clinical Nutrition xxx (2012) 1-7 Tehran, Iran

Сокращения:

AOPP — продукты окисления белков
AGE — конечные продукты гликирования
FRAP — ферритин-снижающая способность плазмы
LCAT — лецитин-холестерин ацилтрансфераза
PON — параоксоназа

Оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе осложнений сахарного диабета и определяется как состояние с повышенной активностью кислородных форм и/или нарушенной антиоксидантной защитой.

Хроническая гипергликемия и нарушенная регуляция липидного обмена являются основными источниками данного процесса. Большинство клинических испытаний с возможными антиоксидантами и витаминами либо не показали долговременного эффекта, либо дали противоречивые результаты.

Метформин — наиболее распространенный из пероральных сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2). Препарат снижает уровень HbA_{1c} на 1,5%, редко вызывает гипогликемию, имеет относительно немного противопоказаний.

Свой основной антигипергликемический эффект метформин оказывает посредством активации АМФ-зависимой протеинкиназы, в результате чего снижается печеночный глюконеогенез. Кроме того, применение метформина ассоциировано с улучшением липидного профиля и снижением веса. В недавнее время, REACH исследование показало, что даже в подгруппе пациентов, в которой применение метформина в настоящее время не рекомендуется (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями почек), метформин снижает смертность.

Данное исследование разработано с целью оценки влияния метформина на оксидативный стресс в группе пациентов с впервые выявленным СД2, ранее не получавших медикаментозную терапию. АРР- и AGE-уровни были оценены как маркеры оксидативного стресса. FRAP была определена для оценки врожденной антиоксидантной способности плазмы. Определена активность антиоксидантных ферментов, связанных с ЛПВП, а именно PON и LCAT.

Методы: 99 пациентов с СД2 были рандомизированы на 2 группы, основную и контрольную. Основная группа получала 1000 мг метформина в день плюс рекомендации по изменению образа жизни, контрольная группа получила только указания для модификации образа жизни. Указания включали в себя: 1) постепенное умеренное снижение веса (7% от массы тела); 2) сба-

лансированную диету; 3) необходимость регулярных упражнений умеренной интенсивности по 30 минут, пять раз в неделю, а в случае отсутствия противопоказаний — тренировки с отягощениями в течение трех раз в неделю. Соблюдение пациентами этих рекомендаций не было официально оценено в ходе исследования. АOPP, AGE, FRAP, активность LCAT и PON была измерена в исходном состоянии и через 12 недель.

Оценка

Всем пациентам исходно и через 3 месяца были определены глюкоза плазмы натощак, инсулин, процент гликированного гемоглобина, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, СРБ; рассчитан индекс НОМА-IR в соответствии с формулой Matthews и соавт. (1985 г.).

АOPP-концентрации были определены с помощью спектрофотометрического метода (FLUOstar OPTIMA, BMG, Германия), по Kalousova (2002). Измерения выражены в ммоль/л. FRAP измерена спектрофотометрически, по Benzie и Strain (1996). Измерения выражены в ммоль/л. Уровни AGE оценены спектрофотометрическим методом по Kalousova (2002), выражены в процентах. LCAT-активность определяли с использованием спектрофотометрического метода (Calbiochem, EMD Biosciences, США); выражена в нмоль/мл/ч. PON-активность измерялась с помощью полностью автоматизированного набора для анализа (Rel Assay Diagnostics, Турция). Статистический анализ проводили с использованием статистической программы, версия 19.0 для Windows (IBM Corporation, Нью-Йорк, США).

Существенных различий в соотношении пациентов по полу, возрасту, массе тела, окружности талии, ИМТ не было. В группе пациентов, получающих метформин, исходно отмечены более высокие уровни общего холестерина и ЛПНП по сравнению с контрольной группой ($p=0,015$ и $0,021$ соответственно). Различий между двумя группами для исходных измерений гликемических показателей (ГПН, инсулина в сыворотке, НОМА-IR и HbA_{1c}) не было.

Исходные значения маркеров оксидативного стресса достоверно не различались между двумя группами. Через 12 недель в основной группе значительно снизились концентрация АOPP ($137,52 \pm 25,59$, $118,45 \pm 38,42$, $p<0,001$) и AGE ($69,28 \pm 4,58$, $64,31 \pm 8,64$, $p=0,002$). FRAP-концентрация значительно возросла в основной группе ($1060,67 \pm 226,69$, $1347,80 \pm 251,40$), в группе контроля произошло снижение уровня FRAP ($p<0,001$ в основной группе, $p=0,004$ в контрольной группе). Ферментативная активность PON значи-

тельно увеличилась в основной группе ($29,85 \pm 23,18$, $37,86 \pm 27,60$, $p=0,012$). Напротив, только изменение образа жизни не смогло привести к значительным изменениям в PON ($p=0,935$). Наконец, активность LCAT существенно не изменилась ни в одной из групп ($0,439$ и $0,071$ соответственно).

Сравнивая две группы, уровни AOPP, FRAP и AGE изменились более значительно в группе пациентов, получающих метформин, по сравнению с группой пациентов, в которой использовалась только модификация образа жизни.

Изменения веса, окружности талии и ИМТ не отличались между двумя группами ($p=0,226$, $0,372$ и $0,330$ соответственно). Уровни систолического и диастолического артериального давления оставались относительно постоянными в обеих группах ($p=0,092$, $p=0,756$). В снижении уровней сывороточных концентраций инсулина не было отличий между двумя группами ($p=0,526$). Изменения уровня HOMA-IR более статистически значимы в основной группе, разница уровней HbA_{1c} не достигла статистической значимости ($p=0,102$). Концентрации СРБ также существенно снизились в группе пациентов, получающих метформин, по сравнению с контрольной группой ($p=0,012$).

Обсуждение

AOPP считается надежным маркером окисления белка. Witko-Sarsat впервые в 1996 г. предложил использовать эти белки в качестве оценки окислительного стресса у больных с уремией. Это исследование является примером снижения примерно на 15% AOPP-концентрации после трех месяцев терапии метформинном. Chakraborty с соавт. также обнаружили значительное уменьшение AOPP после 24-недельной терапии метформинном.

FRAP рассматривается как показатель антиоксидантной способности. Lodovici и соавт. показали, что у пациентов с СД2 с плохим гликемическим контролем уровни FRAP значительно снижаются.

В аналогичном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа уровни FRAP были ниже в группе больных, чем в контрольной группе; FRAP также отрицательно коррелирует с уровнем HbA_{1c} . По результатам данного исследования, впервые обнаружено, что уровни FRAP увеличиваются примерно на 27% при терапии метформинном, в то время как только модификация образа жизни вызывала значительное снижение уровней антиоксидантного показателя.

AGE

Воздействие устойчивой гипергликемии приводит к ряду неферментативных реакций между углеводами и аминокислотами, липидами и нуклеиновыми кислотами. Образующиеся продукты называются конечными продуктами гликирования. В исследовании показано, что 3-месячное применение метформина значительно снижает уровни AGE.

LCAT

Почти все эфиры холестерина в плазме крови производятся с помощью реакций между лецитином и холестерином, катализируемых LCAT. LCAT имеет значительные антиатерогенные и антиоксидантные свойства. LCAT предотвращает перекисное окисление липидов, а также отвечает за обратный транспорт холестерина в макрофаги. Влияние метформина на LCAT-активность не было ранее рассмотрено. В исследовании в течение 3 месяцев метформин привел только к небольшому увеличению активности LCAT. Модификация образа жизни действовала в противоположном направлении; однако не достигла статистической значимости.

PON

PON1, член параоксоназной семьи (которая также включает в себя PON2 и PON3), является ферментом с лактоназной и арилэстеразной активностью. PON1-активность убывает с окислительным стрессом, она также связана с разнообразием заболеваний, включая воспаление, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, болезнь Альцгеймера и диабет. Добавление метформина к диете и физическим упражнениям не приводит к значительному изменению уровней активности LCAT и PON.

Способы борьбы метформина с окислительным стрессом весьма разнообразны. Во-первых, метформин может напрямую взаимодействовать с активными формами кислорода *in vitro*. В исследовании Bonnefont-Rousselot метформин смог убрать остатки гидроксильных свободных радикалов (но не супероксидов или пероксида водорода). Во-вторых, метформин способен ослаблять активные формы кислорода, блокируя их производство на внутриклеточном уровне. Это достигается либо за счет снижения NAD(P)H, или, в меньшей степени, за счет уменьшения реакций дыхательной цепи в митохондриях. В-третьих, метформин может оказывать свое защитное действие с помощью изменений сывороточных концентраций инсулина. Monnier и соавт. недавно показали, что окислительный стресс более выражен у пациентов, получающих инсулин. В исследовании показано, что восстановление антиоксидантного потенциала в группе пациентов, получающих метформин, сопровождалось 34% снижением в сыворотке крови концентрации инсулина.

В-четвертых, метформин, благодаря своей структуре гуанидина, может вступать в реакцию с альфа-дикарбонилем. В одной из первых работ в этом направлении Beisswenger показал, что метформин в зависимости от применяемой дозы снижает уровень метилглиоксаля.

Таким образом, исследование представляет собой дополнительное доказательство того, что метформин уменьшает окислительный стресс и способствует восстановлению антиоксидантных резервов.

Перевод Ю.В. Панкратовой