

Влияние метформина в пренатальном периоде

Бородич Т.С.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Effect of metformin in a maternal mouse model in prenatal period

Borodich T.S.

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova st., 11; Moscow, Russia, 117036

DOI: 10.14341/OMET2015166

Метформин — антидиабетическое средство из класса бигуанидов, которое является наиболее часто назначаемым пероральным препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Основной фармакологический эффект метформина при СД2 связан со снижением глюконеогенеза, кроме того, он улучшает чувствительность к инсулину, липидный профиль, функцию эндотелия, массу тела и уменьшает воспаление. Считается, что знания о молекулярных и клеточных механизмах действия метформина являются еще не завершенными. Распространенность ожирения и заболеваний, ассоциированных с ожирением, в последние годы многократно возросла как у взрослых, так и у детей и подростков. Тенденция в развитии ожирения была связана с передачей диабетических эффектов через поколения (т.е. программирование плода), которые могут predispose к нарушению метаболизма у потомства начиная уже с детского возраста. Известны клинические данные по применению метформина при гестационном диабете и беременности, осложненной синдромом поликистозных яичников. Однако роль лечения метформином во время беременности остается спорной в связи с отсутствием информации о долгосрочных данных по влиянию на потомство.

В исследовании, завершеном в декабре 2014 г. в Испании, использовались модели самок мышей, которые в возрасте 7–8 недель были переведены на диету с высоким содержанием жира (HFD) в течение одного месяца до спаривания, и далее в течение всей беременности, данная диета включала 20 ккал% углеводов, 20 ккал% белка и 60 ккал% жира, общая энергия составляла 5,24 ккал/г. Далее во время беременности этой группе перорально вводили метформин в дозе 300 мг/кг. Контрольная группа находилась на обычной диете (RD) во время беременности, данная диета включала 69 ккал% углеводов, 22 ккал% белка и 9 ккал% жира, усваиваемая энергия — 2,97 ккал/г, метаболизируемая энергия — 2,71 ккал/г. В возрасте 3 недель потом-

ство начали отучать от обычной диеты. В возрасте 10–11 недель до 17 недель потомство перевели на диету с повышенным содержанием жира. Полное замещение диеты на обычную проводилось для мышей после родов в целях адаптации. Массу тела измеряли один раз в неделю. В постнатальном периоде на 4-й день были взяты для микроматричного анализа подкожно-жировая клетчатка и печень мужского потомства. В ходе исследования были измерены масса тела и некоторые метаболические параметры. Состав тела измеряли с помощью количественного ядерного магнитного резонансного сканирования в возрасте 16 недель на диете с высоким потреблением жира. Также измеряли толерантность к глюкозе: глюкозу в крови материнского организма измеряли на второй неделе беременности после 3–4-часового введения метформина в дозе 300 мг/кг, до сбора ткани, уровень глюкозы в крови потомства измеряли за один час до последнего введения метформина, ОГТТ для потомства был выполнен в возрасте 10 недель на обычной диете и 15–16 недель на диете с повышенным содержанием жира, после 4-часового голодания измеряли базальный уровень глюкозы в крови, глюкозу в дозе 1 г/кг вводили внутривенно и концентрацию глюкозы измеряли в образце крови, полученном из хвостовой вены на 20, 40, 60 и 90-й минутах после инъекции глюкозы. Также было проведено определение сывороточных липидов и адипокина, анализ адипоцитов и микроматричный анализ печени и подкожной жировой ткани мужского потомства в постнатальном периоде на 4-й день в отдельном эксперименте.

В результате исследования были сделаны выводы о воздействии метформина на восприятие диеты с повышенным содержанием жира на потомство в виде снижения массы тела и жировой ткани. Кроме того, внутриутробное воздействие метформина предотвращало развитие нарушения толерантности к глюкозе. Микроматричный анализ показал, что изменения, вызванные действием метформина, оказали влияние на печень и жировую ткань в неонатальном периоде.

Реферат по материалам статьи

Claret M, Salomäki H, Heinäniemi M, Vähätalo LH, Ailanen L, Eerola K, et al. Prenatal Metformin Exposure in a Maternal High Fat Diet Mouse Model Alters the Transcriptome and Modifies the Metabolic Responses of the Offspring. PLoS one. 2014;9(12):e115778. doi: 10.1371/journal.pone.0115778.

Метформин снижает риск развития синдрома слабости у пожилых людей с сахарным диабетом 2 типа
Андреева С.И.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes

Andreeva S.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya st., 8/2; Moscow, Russia, 119991

DOI: 10.14341/OMET2015168-69

Как известно, синдром слабости (дряхлости) связан с процессом старения и впоследствии может привести к полной потере двигательной активности. Несколько клинических исследований показали, что инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД2) увеличивают риск развития синдрома слабости у пожилых людей. Кроме того, инсулинорезистентность, повышенный уровень глюкозы крови натощак и ожирение связаны с саркопенией, которая является одним из наиболее важных компонентов синдрома слабости.

Ранее было проведено несколько лабораторных исследований, в которых было отмечено, что пероральный сахароснижающий препарат метформин способен замедлить процесс старения. В частности, в эксперименте на дрозофилах и нематодах метформин пролонгировал их жизненный цикл приблизительно на 40–200%. Однако до настоящего времени отсутствовали прямые данные по взаимосвязи приема метформина с риском развития синдрома слабости у пожилых людей с СД2.

Ученые из Индонезии провели исследование, направленное на изучение взаимосвязи между использованием метформина у пожилых диабетиков и возникновением у них синдрома слабости. Данное исследование имело дизайн «случай-контроль». Набор пациентов осуществлялся с помощью непосредственного измерения антропометрических и функциональных параметров и проведения анкетирования. Синдром слабости оценивался с помощью балльной системы FI-40. Критерии включения: возраст 60 лет и старше, наличие СД2 и синдрома слабости. Критерии исключения: тяжелая почечная недостаточность (уровень креатинина в крови $>2,0$ г/дл и/или скорость клиренса креатинина <30 мл/мин.); цирроз печени; тяжелая сердечная недостаточность (III/IV функциональный класс NYHA) и тяжелая легочная недостаточность (III/IV стадия COPD GOLD).

Бивариантный анализ методом хи-квадрата был использован для определения связи между применением метформина и риском развития синдрома слабости. Многовариантный анализ методом логистической регрессии был сделан для изучения влияния таких параметров, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность СД и его контроль, а также наличия сопутствующих заболеваний и ос-

ложнений СД2 (хроническая почечная недостаточность I–III стадии, легочная недостаточность I–II COPD GOLD, хроническая печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность I–II NYHA).

Всего в исследовании приняли участие 236 человек, которые, согласно дизайну исследования, были разделены на 2 группы: 59 человек – «случай» и 177 человек – «контроль». Основные характеристики групп: женщины (57,6%; $n=136$), средний возраст 69,5 лет (диапазон 60–87 лет; SD 6,24), средний ИМТ $24,4$ кг/м² (диапазон $15,2$ – $41,3$ кг/м²; SD 4,08), средняя продолжительность СД2 составила 13 лет (диапазон 2–38 лет; SD 8,043).

Метформин принимали 73,7% больных ($n=175$), из них 45,3% ($n=107$) – с момента постановки диагноза; 15,3% больных ($n=36$) никогда не принимали метформин. Средняя продолжительность приема метформина была 12 лет (диапазон 1–33 года; SD 7,69). Синдром слабости, используя систему FI-40, был обнаружен у 25% ($n=59$), «преслабость» – у 72% ($n=170$) и у остальной части он отсутствовал. Средний балл FI-40 составлял 0,18 (диапазон 0,05–0,475; SD 0,085), средний балл для группы с синдромом слабости – 0,3 (диапазон 0,25–0,475; SD 0,061) и в группе без синдрома слабости – 0,16 (диапазон 0,05–0,244; SD 0,044).

Бивариантный анализ методом хи-квадрата показал различие между риском развития синдрома слабости у людей, принимающих и не принимающих метформин (OR 0,039; 95% CI 0,018–0,083; $p<0,001$). В то же самое время многовариантный анализ методом логистической регрессии оценил данный риск как 0,043 (95% CI 0,019–0,099; $p<0,001$).

Также в данном исследовании были проанализированы подгруппы: пациенты, принимающие метформин с момента постановки диагноза ($n=107$), и пациенты, которые никогда не использовали метформин ($n=36$). При сравнении вышеуказанных групп получены следующие результаты: балл по системе FI-40 (0,17 vs. 0,30; 95% CI 0,16–0,18 vs. 0,27–0,33; $p<0,001$), количество сопутствующих заболеваний по балльной шкале Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (10,91 vs. 14,77; 95% CI 10,37–11,46 vs. 13,70–15,85; $p<0,001$) и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (58,92 vs. 47,6 мл/мин.; 95% CI 54,70–63,14 vs. 42,30–53,08;

$p=0,004$), мышечная сила с помощью ручного динамометра (17,75 кг vs. 14,91 кг; 95% CI 16,51–18,99 vs. 12,64–17,18; $p=0,046$), баланс тела с помощью Functional Reach Test (FRT) (26,07 см vs. 20,65 см; 95% CI 24,68–27,47 vs. 16,72–24,59; $p=0,011$).

Таким образом, данное исследование показало, что метформин не только уменьшает риск появления синдрома слабости у пожилых людей с СД2, но и предотвращает развитие осложнений СД2. Данная способность метформина является результатом его воздействия на процесс клеточного старения. Старение у пациентов с СД2 происходит быстрее, чем у здоровых людей, что отчасти обусловлено оксидативным стрессом и накоплением конечных продуктов гликозилирования (AGEs), которые вызывают хроническое воспаление, клеточное повреждение и ускоренное старение. В ранее проведенных исследованиях показано, что метформин восстанавливает природный антиоксидантный статус организма, понижает уровень AGEs и медиаторов воспаления, которые повышены у больных СД2. Другой причиной уменьшения риска развития синдрома слабости является непосредственный эффект метформина на мышечную силу и баланс тела. Это, в свою очередь, связано со способностью метформина улучшать усвоение глюкозы мышечной тканью через его регуляторный эффект на АМФ-активируемую протеинкиназу. Кроме того, было показано, что прием метформина может улуч-

шать способность организма синтезировать белок мышечной ткани. В то же самое время доказано, что синдром слабости является хроническим воспалительным состоянием, связанным с инсулинорезистентностью и катаболизмом белков мышечной ткани. Наблюдательные исследования показали связь между применением метформина и уменьшением заболеваемости некоторыми видами рака у пациентов с СД2. Данное свойство метформина является очень важным, так как канцерогенез рассматривают в качестве результата ускоренного и дисфункционального старения. Также полагают, что метформин регулирует процесс старения с помощью механизма ограниченного поступления калорий за счет регуляции АМФ-активируемой протеинкиназы. Исследования по изучению ограниченного поступления калорий, наиболее известное из них Okinawa Study, показали, что люди с более низким потреблением калорий имели более длительную продолжительность жизни.

Учитывая дизайн данного исследования («случай-контроль»), ученые не смогли описать временную зависимость между использованием метформина и возникновением синдрома слабости, а также установить связь между дозой препарата и тяжестью данного синдрома. Однако совершенно точно данное исследование отражает защитный эффект метформина на развитие синдрома слабости у пожилых людей с СД2.

Реферат по материалам статьи

Sumantri S, Setiati S, Purnamasari D, Dewiasty E. Relationship between Metformin and Frailty Syndrome in Elderly People with Type 2 Diabetes. Acta medica Indonesiana. 2014;46(3):183–8.