

УДК 616.379–008.64–085.252.349.7–053.9

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА МЕТФОРМИНА НА РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ ХРУПКОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Ворвуль А.О., Ивих К.А., Кращенко А.А., Маркина Е.В.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск,
e-mail: vorvul1996@mail.ru*

Старческая хрупкость (СХ) – гериатрический синдром, обусловленный снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, характеризующийся высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Было проведено исследование, целью которого было изучение защитного действия метформина на СХ. В ходе исследования проводилось контрольное обследование в амбулаторно-поликлинических условиях на базе поликлиники ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» пациентов, страдающих сахарным диабетом второго типа (СД2). В исследовании приняли участие 177 человек, большинство составили женщины (57,6%), средний возраст пациентов в выборке составил 69,5 лет ± 6,24 лет. СХ был установлен с использованием шкалы «Frailty Index – 40» (FI-40). Статистический анализ проводился с помощью критерия хи-квадрат, и метода логистической регрессии в многомерном анализе, все данные сопровождались 95% доверительным интервалом. В результате пациенты, которые принимали метформин, имеют более низкий риск развития СХ по сравнению с лицами, которые его не принимали. Также, прием метформина взаимосвязан с риском развития СХ у пожилых лиц, страдающих СД2. Выявлено, что у лиц, принимающих метформин с момента установления диагноза СД2, наблюдается меньше коморбидной патологии, чем у лиц, не принимавших метформин.

Ключевые слова: синдром хрупкости, сахарный диабет, метформин, пожилые люди

THE EFFECT OF METFORMIN ON THE RISK OF FRAILTY SYNDROME IN ELDERLY PERSONS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

Vorvul A.O., Ivikh K.A., Krashchenko A.A., Markina E.V.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: vorvul1996@mail.ru

Senile frailty (SFS) is a geriatric syndrome caused by a decrease of the physiological reserve and functions of many body systems, characterized by a high risk of adverse health outcomes, loss of autonomy and death. A study was conducted to investigate the protective effect of Metformin on SFS. The study was conducted control tests in outpatient conditions, in the outpatient clinic № 4 of the Kursk of patients suffering from type II diabetes mellitus (T2DM). The study involved 177 people, the majority was women (57.6%), and the average age of the patients was 69.5 ± 6.24 years. The SFS was set using the «Frailty Index – 40» (FI-40) scale. Statistical analysis was performed using Chi-square test and logistic regression method in multivariate analysis, all data were accompanied by 95% confidence interval. As a result, patients who have taken Metformin have a lower risk of developing SFS than those who have not taken it. Metformin supplementation is also linked to the risk of SFS in older people with T2DM. It was found that persons taking Metformin since the diagnosis of T2DM, there is less comorbid pathology than those who did not take Metformin.

Keywords: frailty syndrome, diabetes mellitus, Metformin, elderly people

СХ – гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [1]. В ряде клинических исследований было установлено, что инсулинорезистентность играет важную роль, и что СД2 повышает риск развития СХ у пожилых людей. Кроме того, резистентность к инсулину и повышение уровня глюкозы натощак были связаны с одним из важных компонентов данного синдрома – это саркопения. Ожирение, которое тесно связано с инсулинорезистентностью и СД2, также связано с саркопенией, которая известна как саркопения

ожирения. Установленное противодиабетическое действие метформина было связано с торможением процессов старения клеток многочисленными лабораторными исследованиями. Экспериментальное исследование на плодовых мухах и нематодах показало, что метформин может продлить продолжительность жизни вида на 40–200%. Кроме того, демографические исследования диабетиков также показали, что метформин способен предотвращать состояние макрососудярного коморбида, которое было связано с ускоренным старением. Однако, нет прямых данных, доказывающих эффект метформина для модуляции пожилых диабетиков, их функционального состояния и риск развития СХ [2, 3].

Цель исследования – изучить связь между использованием метформина и риском развития СХ у пожилых диабетиков.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 177 человек. Большинство составили женщины (57,6%; n=102) в возрасте 60–69 лет (50,3%; n=89); средний возраст пациентов в выборке составил 69,5 лет ± 6,24 лет. Индекс массы тела (ИМТ) находился в диапазоне от 15,2 до 41,3 кг/м² (средний показатель 24,4 ± 4,08 кг/м²). Средняя продолжительность диабета составила 16,4 ± 8,04 лет (диапазон 2–38 лет). 73,4% (n=130) от всех исследуемых принимали метформин, из них 45,2% (n=80) их использует его с момента постановки СД2, 15,3% (n=27) принимали терапию по схемам, не включающим метформин. Длительность приема метформина была от 1 года до 33 лет (в среднем в течение 17,1±7,69 лет). ССХ определялся по шкале «Frailty index – 40» (FI-40). Выявлено 47 «хрупких» пациента (26,6%) и 130 «прехрупких» (73,4%). Средний балл FI-40 был 0,18±0,085 (диапазон 0,05–0,475): для группы «хрупких» пациентов – 0,33±0,057 (диапазон 0,25 – 0,475), для «прехрупких» – 0,17±0,054 (диапазон 0,057–0,244). Характеристика выборки описана в таблице.

Исследование проводилось на базе поликлиники ОБУЗ «Курская городская клиническая больница №4». Сбор данных осуществлялся с помощью опросников FI-40, CIPS-G и прямого измерения антропометрических и функциональных данных. В исследование участвовали пациенты, вы-

полнившие критерии включения: наличие СД2 и ССХ. Мы исключили пациентов с: 1) хронической болезнью почек (ХБП) IV-V степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI <30 мл/мин/1,73м²); 2) циррозом печени; 3) хронической сердечной недостаточностью (ХСН) NYHA III-IV и 4) тяжелыми поражениями легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) GOLD IV). Двумерный анализ проведен с помощью метода хи-квадрат был использован для определения связи между применением метформина и риском развития синдрома хрупкости. Многомерный анализ с помощью логистической регрессии с изучением влияния таких переменных как пол, возрастная группа, индекс массы тела, контроль диабета и стадия, а также коморбидность с ХБП I-III стадии, ХОБЛ GOLD I-II стадии, хронические заболевания печени, а также ХСН NYHA I-II.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний показатель FI-40 в данном исследовании – 0,18±0,085 (диапазон 0,05–0,475), который выше, чем средний балл FI-40 в других исследованиях (0,138±0,11). Главным образом это обусловлено разницей в популяции исследования, так как для участия в данном исследовании были отобраны пациенты, находящиеся на амбулаторно-поликлиническом лечении, у которых СД2 сопровождался наличием ССХ и коморбидной патологией.

Характеристика исследуемой выборки

Параметр	Группы наблюдения	
	«хрупкие» пациенты, n/%	«прехрупкие» пациенты, n/%
Возраст, лет	60–69	19 / 40,4%
	70–79	22 / 46,8%
	> 80	6 / 12,8%
Индекс массы тела, кг/м ²	< 18,5	2 / 4,3%
	18,5 – 24,9	18 / 38,3%
	> 25	27 / 57,4%
Длительность диабета, лет	< 5	3 / 6,4%
	5 – 10	4 / 8,5%
	> 10	40 / 85,1%
Контроль диабета	Компенсация	14 / 29,8%
	Субкомпенсация	22 / 46,8%
	Декомпенсация	11 / 23,4%
Сопутствующие заболевания	Сердца и сосудов	30 / 63,8%
	Органов дыхания	14 / 29,8%
	Почек	35 / 74,4%
	Печени	9 / 19,1%

Методом хи-квадрат выявлено различие в риске развития ССХ между пациентами, принимающими и не принимающими метформин ($p < 0,001$). Затем проведен многомерный анализ путем ввода согласованных переменных, удовлетворяющих требованиям ($p < 0,05$), в логистическую регрессию. Анализ показал риск хрупкости между принимающими метформин и не принимающими его – 0,043 ($p < 0,001$). Затем проводился анализ подгруппы, которые уже получали сахароснижающую терапию в течение 10 лет и более. Лица, которые принимали метформин с момента постановки диагноза ($n=107$), по сравнению с лицами, принимающими другие препараты ($n=36$) показали разницу в плане FI-40 (0,17 против 0,33; $p < 0,001$). Дополнительная подгруппа исследования показала, что у лиц, принимающих метформин с момента установления диагноза СД2, наблюдается меньше коморбидной патологии, чем у лиц, не принимавших метформин (оценка CIRS-G 10,84 против 14,89, $p < 0,005$).

При оценке СКФ как основного показателя функции почек, были получены более высокие значения у лиц, которые принимали метформин с момента установления диагноза СД2 (СКФ по СКД-ЕРІ 59,28 против 46,77 мл/мин/1,73 м², $p < 0,005$).

Это исследование также показало, что одна из причин способности метформина снижать риск хрупкости костей у пожилых людей связана с его влиянием на мышечную силу и равновесие. У пациентов, которые использовали в качестве лечения метформин, наблюдалась более высокая мышечная сила (средние показатели ручного динамометра – 16,84 кг и 13,61 кг, $p < 0,005$) и координация в пространстве (средние показатели функционального теста достижимости – 25,91 см и 19,37 см, $p < 0,005$) по сравнению с пациентами, которые не принимали метформин.

Крупное исследование, проведенное в Швеции, показало, что метформин снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и риск смертности, по сравнению с другими препаратами, которые используются для лечения СД2. В данном исследовании у пациентов наблюдается больше коморбидной патологии, но при применении метформина с момента установления диагноза СД2, снижается риск накопления коморбидных заболеваний. Метформин способен предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и ССХ, в результате влияния на процессы старения клеток, которые у пациентов с СД2 происходят гораздо быстрее, чем у лиц, не страдающих СД2, что обусловлено окислительным стрессом и накоплением конечных продуктов мета-

болизма, которые вызывают хроническое воспаление и повреждение клеток. Метформин в исследованиях на животных и лицах, страдающих СД2 показал возможность поддержания равновесия между противовоспалительными и воспалительными цитокинами, уровни которых обычно повышены у больных СД2 [4].

Кроме того, исследование, проводившееся на фоне выраженного катаболического синдрома, показало, что применение метформина может улучшить синтез мышечного белка. Синдром слабости обусловлен хроническим воспалением, которое связано с нарушением катаболизма инсулина и мышечного протеина. До недавнего времени не было исследований, которые бы изучали влияние метформина при синдроме слабости у пожилых людей, страдающих СД2. Также, исследования показывают, что метформин связан с процессом старения при его непосредственном влиянии на организм человека. Однако при доклиническом исследовании метформина была выявлена его способность повышать продолжительность жизни и значительно снижать заболеваемость онкологическими заболеваниями. Клиническое исследование позволило проследить связь между приемом метформина и снижением показателей онкологической заболеваемости у лиц, страдающих СД2. Способность метформина значительно снижать заболеваемость раком очень важна, так как канцерогенез является одним из последствий ускоренного старения организма. Метформин повышает активность АМФК, активация которой помогает имитировать эффект ограничения калорийности питания, благотворно влияющего на замедление биологического старения. Самым известным является Окинавское исследование, которое показало, что, у лиц с пониженным потреблением калорий наблюдается более высокая продолжительность жизни. Временные ограничения данного исследования не позволяют сделать вывод об отдаленном влиянии метформина на хрупкость костей. Также не удалось выявить взаимосвязь между дозой метформина и тяжестью ССХ. Это может в свою очередь изменить картину синдрома слабости, которая представлена в данном исследовании [5].

Вывод. Таким образом, пациенты, которые принимали метформин имеют более низкий риск развития ССХ по сравнению с лицами, которые его не принимали. Также, прием метформина взаимосвязан с риском развития ССХ у пожилых лиц, страдающих СД2. Выявлено, что у лиц, принимающих метформин с момента установления диагноза СД2, наблюдается меньше коморбид-

ной патологии, чем у лиц, не принимавших метформин.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Старческая астения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf (дата обращения 02.02.2019).

2. Bescquemont L., Bauduceau B., Benattar Zibi., Cardiovascular L. Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non Institutionalized Elderly Patients.

Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2016. V. 118, Is. 6. P. 468–473. DOI: 10.1111/bcpt.12526.

3. Kalyani R.R., Varadhan R., Weiss C.O. et al. Frailty status and altered glucoseinsulin dynamics // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci, 2012. V. 67, Is. 12. P. 1300–1306. DOI: 10.1093/gerona/glr141.

4. Kyungho J., Hyewon Chung C., Jangsoo Y. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of metformin in healthy elderly subjects // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2016. – V. 56, Is. 9. – P. 1104–1110. DOI: 10.1002/jcph.699.

5. Sumantri S., Setiati S., Purnamasari D., Dewiasty E. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes // Acta Medica Indonesiana. – 2016. – V. 46, Is. 3. – P. 183–188.