

Possibilities of use of metformin for correction of endothelial dysfunction and adaptation reserves of an organism in patients with metabolic syndrome

目的：研究代谢综合征（MS）患者的饮食和药物校正临床和实验室参数、内皮功能障碍和身体非特异性适应性储备的可能性。

材料与方法：为期 3 个月的治疗计划参与 53 名患 MS 的患者，分为两个可比较的组。对照组的患者遵循一定的低热量饮食和适量运动。研究组患者除上述生活方式校正方案外，服用了二甲双胍。所有的研究参与者都进行了两次人体测量、临床和实验室指标的评估，并分析了身体的复合成分、血管内皮的状态和身体的非特异性适应性储备。内皮功能障碍的程度由内皮素-1 的水平和光电容积描记术检查的指标，以及非特异性适应储备由心率变异性的分析进行评估。

结果：二甲双胍联合饮食疗法和运动结合已被证明是一种校正 MS 成分和内皮功能障碍的安全药物。患 MS 的患者中，二甲双胍、饮食疗法和适量运动的结合与仅使用生活方式校正方案相比，会导致身体质量指数、腰围（女生）和总脂肪量的下降。在 MS 患者的复杂治疗方案中引入二甲双胍有助于一个更明显的不仅仅是生活方式的改变，并校正碳水化合物代谢，降低内皮素-1 的值和主动脉壁的刚性的指数，增加调节自主神经系统的副交感神经回路的活动。

结论：与生活方式修饰程序相比，在代谢综合征复杂治疗中使用二甲双胍有助于更显著地减少临床和实验室参数，内皮功能障碍和改善身体非特异性适应性储备。

关键词：代谢综合征；二甲双胍；内皮功能障碍；内皮素-1；心率变异性

Aim. To study possibilities of pharmaceutical correction of clinical laboratory parameters, of endothelial dysfunction and non-specific adaptation reserves in patients with metabolic syndrome (MS) through use of metformin.

Materials and Methods. The three-month program involved 53 patients with MS randomized to two comparable groups. Patients of the control group were kept on individual low-calorie diet and practiced graduated exercises. Patients of the studied group, besides the mentioned program of modification of the lifestyle, took metformin. In all participants, anthropometric and clinical laboratory parameters were twice evaluated, total body composition, condition of vascular endothelium and non-specific adaptation reserves of an organism were analyzed. The extent of endothelial dysfunction was evaluated by the level of endothelin-1 and by parameters of

photoplethysmographic examination, non-specific adaptation reserves – by the method of analysis of the cardiac rhythm variability.

Results. Metformin in complex with dietary therapy and physical exercises proved to be a safe medical drug for correction of components of MS and of endothelial dysfunction. Use of metformin in patients with MS in combination with dietary therapy and graduated physical exercises as compared to use of the program of modification of the lifestyle alone, leads to reduction in the body mass, waist circumference (in women) and of the total fat mass. Introduction of metformin into the program of complex therapy of patients with MS, provides more evident correction of the parameters of carbohydrate metabolism, reduction of endothelin-1 and stiffness index of the aortic wall, enhancement of parasympathetic regulation, than modification of the lifestyle alone.

Conclusion. Use of metformin in the complex therapy of metabolic syndrome in comparison with the program of modification of the lifestyle, promotes a more significant reduction of the clinical laboratory parameters, of endothelial dysfunction and improves non-specific adaptation reserves of an organism.

Keywords: *metabolic syndrome; metformin; endothelial dysfunction; endothelin-1; cardiac rhythm variability.*

代谢综合征（MS）是一种综合症。代谢综合是腹部肥胖，血脂异常，动脉高血压和高血糖的一系列传统和常见危险因素[1-3]。它的组成部分由一个共同的发病机制联系在一起——由胰岛素抵抗触发的一系列代谢和激素紊乱，这之前是自主神经系统的失衡[4-6]。不过近年来，内皮功能障碍（ED）在代谢综合征发生发展中的作用越来越受到科学界的重视[6]。大量研究表明，胰岛素抵抗与血管舒张反应引起的血管壁反应性降低之间存在密切关系。在很大程度上，血管壁的变化是由一氧化氮（NO）的减少介导的，一氧化氮是血管松弛的最重要因素[7]。大多数情况下，血管内膜功能障碍伴随着大量血管收缩剂的产生增加，其中内皮素-1（ET-1）是最重要的[8]。内皮素-1 的产生增加被认为是内皮功能障碍的标志物[9, 10]。高胰岛素血症导致内皮细胞表达内皮素-1，从而增强血管收缩[9, 11]。

当前，开发影响血管内膜状态的有效方法和预防代谢综合征患者内皮功能障碍发展的治疗策略似乎是非常重要的任务。纠正内皮功能障碍和代谢综合征的成分的一种有前途的方法可以是二甲双胍疗法与饮食疗法和一定剂量的体育锻炼相结合。二甲双胍不仅具有降血糖作用，而且由于多种多向性作用还具有很高的心脏保护潜力：对血管内皮内膜有积极作用，具有降血脂和抗动脉粥样硬化作用[12]。

目的是研究代谢综合征患者的饮食和药物校正临床和实验室参数、内皮功能障碍和身体非特异性适应性储备的可能性。

材料与方法

该作品于 2017-2018 年完成。根据俄罗斯卫生部梁赞国立医科大学联邦国家预算高等教育机构和国家预算机构“第 11 号城市临床医院”（梁赞），遵循良好临床实践和赫尔辛基宣言的原则。该科学实验报告已获得俄罗斯联邦卫生部梁赞国立医科大学联邦国家预算高等教育机构地方道德委员会批准（2016 年 10 月 10 日第 3 号）。

研究包括年龄在 25-65 岁之间的 53 位患者（10 位男性和 43 位女性），这些患者被证实患有代谢综合征。

代谢综合征的诊断主要依据是内脏肥胖（男性腰围 > 94 厘米，女性腰围 > 80 厘米）和另外两个-动脉高血压（收缩压 ≥ 140 毫米汞柱和/或舒张压 ≥ 90 毫米汞柱），甘油三酸酯的值 ≥ 1.7 毫摩尔 / 公升，男性中高密度脂蛋白胆固醇的值 < 1.0 毫摩尔 / 公升，女性 < 1.2 毫摩尔 / 公升，低密度脂蛋白胆固醇 > 3.0 毫摩尔 / 公升，空腹血糖 ≥ 6.1 毫摩尔 / 公升或血糖负荷 ≥ 7.8 至 ≤ 11.1 毫摩尔 / 公升 2 小时后的血糖[1]。

所有研究参与者均具有稳定的脂质和碳水化合物谱，并且在过去 6 个月内未吃降血脂和降糖药。排除标准为肝肾虚，充血性心力衰竭，呼吸衰竭，心脏贫血症，糖尿病，酒癖，已知的二甲双胍不耐受，不透 X 射线介质切片潜在的应用，怀孕或乳汁分泌。

纳入研究的患者被随机分为两组-研究组（ $n = 28$ 、6 名男性和 22 名女性）和对照组（ $n = 25$ 、4 名男性和 21 名女性）。参与研究的患者具有足够的对治疗的依从性，并在加入该治疗方案之前签署了自愿知情同意书。

所有参与者均接到了低热量饮食，每天记营养日记并进行至少 40 分钟的有规律的体育锻炼。研究组的患者除了饮食疗法和身体活动，还吃了二甲双胍，剂量为每天 2000 毫克。对照组的患者（ $n = 25$ ）仅执行上述改变生活方式的措施。根据当前的临床建议，所有参与者均接受了动脉高血压的药物的矫正。随访持续了 3 个月。

随机分组并经过一个疗程以后患者接受一般检查，并通过科罗特科夫方法测量血压，并体测（体重，腰围和使用克特列（Kettle）公式计算的体重指数）。两次评估了血常规检查和尿常规检查，心电图，转氨酶值，肌酐的值和血脂谱-甘油三酸酯，低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇。通过口服葡萄糖耐量试验和糖基化血红蛋白（HbA1c）的结果评估碳水化合物的代谢状态。

两次根据普遍接受的方法，通过在设备 ABC-01 Medass（俄罗斯）上以 50 kHz 的探针电流频率进行生物电阻抗法，研究了人体的复合成分。在这项作品的之内，我们确定了总脂肪组织的质量，肌肉骨骼的质量，总体液的质量和贫脂阳极糊。这些指标的正常值由程序自动为每位患者自动计算。

在研究之前和完成之后，通过血液拧转器中内皮素-1 的水平以及在 AngioScan-01M 仪器-程序综合设备（俄罗斯）上进行的光电容描记术检查来评估血管内皮的状态。

禁食 12 小时后，使用 Labsystems Multiskan MS .35200 7588 号仪器上的 Biomedica，BI-20052 试剂盒，通过血清中的免疫酶法测定内皮素 - 1 的水平。根据试剂中的数据，中位数的参考值为 0.26 fmol / ml。这项研究是在俄罗斯联邦卫生部梁赞国立医科大学联邦国家预算高等教育机构中央研究实验室的基础上进行的。

在 AngioScan-01 设备上对脉搏波自动轮廓分析的评估包括以下方面的测量：

- 刚度指数（SI）反映大型电阻性管的粘弹特性的指标（正常值-5-8 m/s）；
- 反射指数（RI）-表征周围小肌肉动脉痉挛的指标（允许值不超过 30%）；
- 计算的增强指标（AIP75）主动脉壁的刚性指数。其值取决于主动脉的刚度，并随着年龄的增长而显著增加。

系统性非特异性适应机制的分析是通过使用 Varicard 配合物（俄罗斯）对心律数学分析的方法进行的，并随机分组并在观察完成后进行。评估了副交感神经调节回路的活动指标-均方根偏差 SDNN（正常值-40-80 毫秒）和 RMSSD（允许值为 20-50 毫秒），以及交感性的调节循环的活动指标-调节系统的电压指数 IS（正常值-80-150 标准单位）和集中指数 IC（允许值-1.3-2.5 标准单位）。

使用具有微软视窗 7 操作系统，微软英朗 2016 和 Statistica 6.0 软件（美国 StatSoft Inc.）的个人计算机对结果进行统计处理。标称和分类变量表示为绝对值和相对值[n（%）]。为了比较两个独立组中定性标准的相对指标，在预期符号<5 的最小值的情况下，我们使用了皮尔松（Pearson） χ^2 标准或费歇尔完全独立性检验。使用沙皮罗-威尔克（Shapiro-Wilk）标准确定征候分布的正态性。该分布被认为是正态分布，检测值 $p > 0.05$ 。异常以外的体征分布表示为 Me [Q25; Q75]，其中 Me 是中位数，Q25 和 Q75 分别是较低和较高四分位数的值。使用曼恩-惠特尼（Mann-Whitney）标准对两组患者的数量标志进行比较。检验统计学假设的显著性的关键水平为 $p < 0.05$ 。

结果和讨论

在研究开始时，根据临床和实验室数据，内皮功能状态和心率变异性的指标，两组患者均具有可比性（表 1）。值得注意的是，根据处方降压药的数量将患者分为代表组[13]。这是由于许多降压药具有影响内皮状态的特性。

所有接受调查的患者，在随机化时进行的生物电阻抗法被诊断出，相对于单个标准，总脂肪组织的质量明显过量。对于治疗方案的所有参与者，瘦体重，肌肉骨骼质量和总液体质量的值均在各自的标准之内。

所有患者均完整完成了研究计划。在治疗过程时，有 79.2% (n=42) 的检查患者表现出良好的二甲双胍耐受性，有 20.8% (n=11) 令人满意。耐受性被认为是令人满意的 6 如果例如短期腹泻和/或恶心，在使用二甲双胍的头 4-5 天内不再困扰患者。这些现象是短期的，并且是不明显的，是独立不再疼痛的，与药物剂量的增加无关，并且没有伴随实验室参数的明显偏差。在整个研究过程中，一般的临床指标没有出现可能导致停药的副作用和显著的病理变化。

表 2 列出了经过 3 个月疗程的代谢综合征患者的临床鉴定书。

根据表 2 的数据，两组患者在治疗过程中体重、体重指数、腰围值均有所下降，说明生活方式改变对代谢综合征的纠正是有效的。同时，在生物电阻抗法过程中，可以确定所有患者的体重下降主要是由于总脂肪组织质量下降。治疗过程后的肌肉骨骼质量，总液体质量和瘦肉质量几乎发生了变化。但是，在研究组患者接受二甲双胍治疗的背景下，妇女的体重指数，腰围和总脂肪量的值均明显低于对照组。已确定二甲双胍在减少脂肪组织方面的正外部性与文献数据一致。根据前期研究结果，二甲双胍表现出足够的使厌食的作用，目的是降低和稳定体重，减少内脏脂肪组织[14]的沉积。

根据表 2 的结果，值得注意的是二甲双胍在纠正代谢综合征患者碳水化合物代谢紊乱方面的正外部性。与对照组相比，在接受二甲双胍治疗的患者中，糖耐量试验和 HbA1c 耐受性测试的指标在统计学上显著降低。这些结果表明二甲双胍具有足够的降血糖潜力。本研究显示二甲双胍具有良好的耐受性，因此我们推荐二甲双胍用于代谢综合征[15]患者碳水化合物代谢紊乱的复杂校正。

分析治疗过程中脂周转的动力学时，低密度脂蛋白胆固醇，高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酸酯的值有所降低（表 2）。但是，研究组和对照组的数值之间没有显著差异。因此，根据本研究结果，代谢综合征患者吃 3 个月二甲双胍的降脂效果可与生活方式改变 3 个月的降脂效果相媲美。然而，早期研究的数据表明二甲双胍[16]具有抗动脉粥样硬化的潜力。在目前的研究中，这种药物在纠正脂周转方面缺乏有效性，这似乎可以用短时间的观察来解释。

在研究过程中我们查明，二甲双胍可能对内皮功能状态指标产生积极影响。二甲双胍对内皮功能障碍的纠正使内皮素 1 和 Alp75 值较对照组明显下降(表 2)。这些结果与公布的数据一致。在先前的研究过程中，证明了二甲双胍对纠正和维持内皮完整性具有正外部性。在以 1000 mg /天的剂量二甲双胍治疗三个月的过程中，代谢综合征患者肱动脉的内皮依赖性血管舒张值显著提高[17]。在患有多囊卵巢综合症的年轻女性中，以 1700 mg /天的剂量吃二甲双胍 6 个月的疗程后，内皮素-1 和内皮依赖性肱动脉血管舒张统计性降低[18]。

在两组患者中，自主调节副交感神经的回路有增加的趋势——SDNN 和 RMSSD(表 2)。与此同时，SDNN 在研究组患者中的增加明显高于对照组患者。这些结果表明二甲双胍在纠正非

特异性适应机制方面具有正外部性。鉴于高血糖对机体非特异性适应储备的不利影响，可以认为副交感神经调节回路廓参数的改善可能与二甲双胍的降糖作用有关[6, 15]。

因此，在代谢综合征患者中，除了二甲双胍的升糖作用外，许多多效性作用也是综合治疗的一部分。在二甲双胍纠正代谢过程的背景下，女性腰围体重大小和总脂肪的变化较对照组更为明显。通过内皮素-1 水平和光电式体积描记器的究的指标评估，内皮功能障碍明显减少，副交感神经调节轮廓参数增加。

结论

根据本研究结果，二甲双胍结合饮食疗法和体育锻炼，已确立其作为一种安全有效的药物，用于纠正代谢综合征、内皮功能障碍和机体非特异性适应性储备的成分。使用二甲双胍作为代谢综合征 3 个月的综合治疗的一部分是安全的，在临床上比使用专门的生活方式改变方案更有效。二甲双胍, 饮食疗法和身体活动的结合 3 个月患者代谢综合征导致身体质量指数下降更明显, 女性腰围, 总脂肪量(根据生物电阻抗法), 碳水化合物代谢正常化相比病人仅观察生活方式校正措施。

此外，与对照组相比，二甲双胍治疗过程结合纠正生活方式 3 个月的措施更为重要，可改善内皮素 1 的值和主动脉壁硬度指数（Alp75）通过光电容积描记法评估，导致副交感神经回路调节自主神经系统活动增加

因此，考虑到二甲双胍的安全性和多种多效性效果，将其作为纠正内皮功能障碍和降低代谢综合征患者心血管风险的手段似乎是可能的。

表 1 研究纳入时观察到的代谢综合征患者的临床和人口学特征

指标		研究组	对照组	p
n		28	25	—
年龄，岁；Me [Q25； Q75]		51.4±4	49.1±6	0.96 ¹
体重，公斤；Me [Q25； Q75]；		91 [77;100]	84 [77;102]	0.73 ¹
身高体重指数，gong' jin/米 ² ；Me [Q25;Q75]		32.2 [29.1;34.7]	34 [29.7;38.3]	0.34 ¹
腰围，厘米；Me [Q25;Q75]	女人	99 [89;104]	103 [95;110.5]	0.17 ¹
	男人	113 [110;116]	102.5 [96;110]	0.11 ¹
抗高血压治疗				
依那普利，%		14.3	20	0.31 ²
赖诺普利，%		10.7	12.5	0.88 ²
培哚普利，%		17.9	24	0.58 ²
氯沙坦，%		7.1	4	0.62 ²

缬沙坦, %	28.6	28	0.96 ²
替米沙坦, %	7.1	4	0.62 ²
吲达帕胺, %	28.6	28	0.96 ²
吉波季阿济德, %	21.4	24	0.12 ²
倍他乐克, %	25	20	0.54 ²
奈必洛尔, %	7.1	4	0.41 ²
氨氯地平, %	21.4	28	0.58 ²
莫索尼定, %	10.7	16	0.57 ²
生物电阻抗法			
总脂肪质量, 公斤; Me [Q25; Q75]	34.2 [28.4;43.6]	40.9 [27.7;51]	0.28 ¹
瘦体重, 公斤; Me [Q25; Q75]	54.4 [47.4;58.4]	50.4 [46.9;58.2]	0.49 ¹
肌肉骨骼质量, 公斤; Me [Q25; Q75]	23.7 [19.9;26.3]	20.8 [19.4;24.9]	0.31 ¹
总液体质量, 公斤; Me [Q25; Q75]	40.5 [34.9;42.8]	36.9 [34.4;41.5]	0.29 ¹
碳水化合物和脂周转			
空腹血糖, 毫摩尔 / 公升 ; Me [Q25; Q75]	5.9 [5.4;6.9]	5.7 [5.2;5.9]	0.08 ¹
糖耐量试验, 毫摩尔 / 公升 ; Me [Q25;Q75]	8 [7.7;9.8]	8.2 [7.1;8.8]	0.42 ¹
HbA1c, %; Me [Q25; Q75]	6.5 [5.9;6.8]	6.4 [6.2;6.8]	0.89 ¹
高密度脂蛋白胆固醇, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25; Q75]	4.2 [3.4;4.9]	3.9 [2.9;4.2]	0.17 ¹
高密度脂蛋白胆固醇, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25; Q75]	1.3 [1.1;1.5]	1.3 [1.2;1.5]	0.61 ¹
甘油三酸酯, 毫摩尔 / 公升 ; Me [Q25;Q75]	1.9 [1.4;2.4]	1.7 [1.1;2.2]	0.23 ¹
内皮功能状态			
内皮素 1, fmol / ml;Me [Q25; Q75]	0.36 [0.2;0.61]	0.52 [0.28;1.12]	0.4 ¹
SI ³ , 米/秒 ; Me [Q25; Q75]	7.8 [7.2;8.2]	7.6 [7.3;7.9]	0.57 ¹
Alp75, %; Me [Q25; Q75]	14.2 [10.8;21.5]	16.5 [7.4;24.6]	0.77 ¹
RI ⁴ , %; Me [Q25; Q75]	31.8 [28.6; 45.4]	33.6 [27.5;44.3]	0.74 ¹
心率变异性			
SDNN ⁵ , 毫秒; Me [Q25; Q75]	71 [30;163]	36 [24;121]	0.25 ¹
RMSSD ⁶ , 毫秒; Me [Q25; Q75]	39 [16.5;127]	34 [18.5;111]	0.85 ¹
SI ⁷ , 标准单位; Me [Q25; Q75]	388 [146;668]	502 [178;804]	0.20 ¹

IC ⁸ , 标准单位; Me [Q25; Q75]	5.5 [2.1;8.1]	3.1 [1.03;5.1]	0.16 ¹
---------------------------------------	---------------	----------------	-------------------

注: 对于曼恩-乌伊特尼 (Mann-Whitney) 检验, 具有 1 个统计显着性,² × 2 皮尔松/菲舍尔 (Pearson / Fisher) 检验的统计显着性,³ 正常值为 5-8 米 / 秒,⁴ 正常值高达 30%。⁵-正常值 55-65 毫秒;⁶-正常值 20-50 毫秒;⁷ 正常值 80-150 标准单位;⁸ 正常值 1, 3-2, 5 标准单位;

表 2 研究结束时观察到的代谢综合征患者的临床特征

指标		研究组	对照组	p
n		28	25	-
体重, 公斤; Me [Q25; Q75];		85 [74;93]	84 [76;99]	0.5 ¹
身高体重指数, gong' jin/米 ² ; Me [Q25;Q75]		30.5 [27,6;33]	33.7 [28.1;37.3]	0.004 ¹
腰围, 厘米; Me [Q25;Q75]	女人	96 [84;99]	100, 5 [93, 5;109]	0.02 ¹
	男人	109 [102;109]	100.5 [93.5;102]	0.9 ¹
生物电阻抗法				
总脂肪质量, 公斤; Me [Q25; Q75]		30.5 [22.8;38.1]	39 [30.1;48.4]	0.04 ¹
瘦体重, 公斤; Me [Q25; Q75]		54.2 [47.6;57.5]	50.6 [47.2;57.1]	0.47
肌肉骨骼质量, 公斤; Me [Q25; Q75]		23 [20.3;27.1]	21.2 [19;25.3]	0.26 ¹
总液体质量, 公斤; Me [Q25; Q75]		40 [34.9;42.4]	37.1 [34.5;41.8]	0.36 ¹
碳水化合物和脂周转				
空腹血糖, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25; Q75]		5.5 [5;5.9]	5.5 [5.1;5.8]	0.83 ¹
糖耐量试验, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25;Q75]		6.9 [6.7;7.4]	7.8 [6.9;8.9]	0.03 ¹
HbA1c, %; Me [Q25; Q75]		5.2 [5.1;5.6]	5.9 [5.5;6.1]	0.01 ¹
高密度脂蛋白胆固醇, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25; Q75]		3.5 [3.2;4.2]	3.3 [2.7;3.8]	0.7 ¹
高密度脂蛋白胆固醇, 毫摩尔 / 公升; Me [Q25; Q75]		1.5 [1.2;1.7]	1.4 [1.2;1.7]	0.88 ¹
甘油三酸酯, 毫摩尔 / 公升 ; Me [Q25;Q75]		1.6 [1.1;1.8]	1.5 [1;2.1]	0.7 ¹
内皮功能状态				
内皮素 1, fmol / ml;Me [Q25; Q75]		0.21 [0.14;0.39]	0.42 [0.3;0.74]	0.02 ¹
SI, 米/秒 ; Me [Q25; Q75]		8.5 [7.1;7.8]	8.1 [7;7.6]	0.21 ¹
Alp75, %; Me [Q25; Q75]		22 [6.9;17.5]	23.7 [4.6;21.8]	0.04 ¹

RI, %; Me [Q25; Q75]	31.9 [27.8;43.5]	34.7 [26.4;38.1]	0.98 ¹
心率变异性			
SDNN, 毫秒; Me [Q25; Q75]	170 [119;271]	116 [46;178]	0.03 ¹
RMSSD, 毫秒; Me [Q25; Q75]	156 [111;281]	125 [67.5;315]	0.3 ¹
SI, 标准单位; Me [Q25; Q75]	297 [182;673]	428 [275;802]	0.2 ¹
I C, 标准单位; Me [Q25; Q75]	2.4 [1.5;5.1]	2,1 [0.9;9.4]	0.16 ¹

注：¹-对于曼恩-惠特尼（Mann-Whitney）检验