

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ
В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА СРЕДНЕГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТА****С.В. Шишкин¹, С.В. Мустафина¹, С.К. Малютина¹, М. Бобак², Г.И. Симонова¹,
Л.В. Щербакова¹, Ю.И. Рагино¹, М.И. Воевода¹**¹ ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1² Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

Цель исследования: изучить ассоциацию метаболического синдрома (МС) и отдельных его компонентов с показателями когнитивной функции (КФ) в популяции мужчин и женщин 45–69 лет жителей Новосибирска. Материал и методы. Исследование проведено на материале популяционной выборки жителей Новосибирска, обследованной в рамках международного проекта HAPIEE (9360 человек). В случайной подвыборке (4765 человек) стандартными методами проведены тестирование когнитивной функции, измерение АД, антропометрия, исследование липидного спектра крови и уровня глюкозы крови. Настоящий анализ выполнен в рамках проекта РНФ. Результаты. Стандартизованные по возрасту и уровню образования средние уровни КФ в группах с наличием и отсутствием МС были значимо выше у лиц без МС в тестах на непосредственное воспроизведение и вербальную флюентность ($p < 0,05$) и не имели значимой разницы в тесте на отсроченное воспроизведение ($p > 0,05$). Анализ отдельных компонентов МС и КФ выявил значимое снижение когнитивных показателей в сравниваемых подгруппах у лиц с метаболическими нарушениями по всем анализируемым параметрам. Заключение. Установлена связь кластера МС и его компонентов со снижением КФ в среднем и старшем возрасте в популяции крупного промышленного центра Западной Сибири.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивная функция, компоненты метаболического синдрома.

Когнитивные функции (КФ) – сложноорганизованные функции головного мозга, осуществляющие процесс рационального познания окружающего мира. Психические процессы, лежащие в их основе, можно представить как логичную и осмысленную последовательность действий по переработке, анализу информации

и принятию решений. К основным доменам КФ обычно относят память, внимание, восприятие, речь, праксис, способность выносить суждения и умозаключения, т.е. когнитивная сфера опирается на знания, умения и навыки.

На сегодняшний день актуальными являются исследования по идентификации демогра-

Шишкин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, e-mail: shishkn.s@ngs.ru
Мустафина Светлана Владимировна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник,
e-mail: svetamustafina@rambler.ru

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Бобак Мартин – профессор эпидемиологии, Университетский Колледж Лондона,
e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Симонова Галина Ильинична – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний (до 2014 г.)

Щербакова Лилия Валерьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, e-mail: sherbakova@iimed.ru
Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор НИИТПМ,
e-mail: mvoevoda@ya.ru

© Шишкин С.В., Мустафина С.В., Малютина С.К., Бобак М., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И., 2015

фических, биологических и медико-социальных факторов, которые могут помочь сохранить или повысить когнитивный потенциал [1].

Одним из важных направлений клинических исследований является поиск связей компонентов метаболического синдрома (МС) с когнитивным снижением и деменцией. В этом контексте в отечественной и зарубежной литературе обсуждается проблема ассоциации КФ с нарушением метаболических процессов, обусловленных гипергликемией [2–8]. По данным отечественных исследователей, частота когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа составляет не менее 70 % [3]. Получены доказательства того, что прогрессирующий когнитивный дефицит с поражением белого вещества и признаками атрофии мозга развивается уже на стадии преддиабета [8].

Взаимосвязь между высоким артериальным давлением (АД), нарушением когнитивных функций и сосудистой деменцией у пожилых пациентов установлена в ходе реализации крупных эпидемиологических проектов: Framingham Heart Study [9], HUYET [10].

Существует ряд доказательств вовлеченности в патогенез болезни Альцгеймера (БА) генетически опосредованных нарушений метаболизма липидов и ожирения. Результатами нескольких независимых молекулярно-генетических исследований установлено, что носители аллели ApoE4 – маркера вариабельности метаболизма липопротеидов, имеют на порядок более высокую вероятность развития БА [11]. Документально подтверждена связь характера диеты и особенностей питания с распространенностью БА [12], в то же время клинические наблюдения свидетельствуют о том, что снижение массы тела часто предшествует началу развития деменции [13]. Далее, гиперлипидемия и абдоминальное ожирение (АО) в среднем возрасте увеличивают риск развития когнитивных расстройств по мере старения [14].

В ряде работ рассматривается состояние познавательных способностей у лиц пожилого и старческого возраста при наличии у них полного сочетания компонентов МС, которое предсказывало развитие когнитивного дефицита [15].

Цель исследования – изучить ассоциацию МС и отдельных его компонентов с показателями КФ в популяции мужчин и женщин 45–69 лет, жителей Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на материале популяционной выборки, обследованной в Новосибирске в рамках международного проекта

НАРПЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование», принципиальные исследователи – проф. С.К. Малютина, акад. РАН Ю.П. Никитин [16]. Настоящая работа выполнена в рамках проекта РНФ (№ 14-45-00030).

В ходе исследования проведены тестирование КФ, измерение АД, антропометрия, исследование липидного спектра крови и уровня глюкозы крови.

Принцип формирования когорты основывался на избирательных списках. По таблицам случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет (в первичном скрининге обследовано 9360 человек с откликом 61 %). Настоящее исследование выполнено на случайной подвыборке ($n = 4765$), в анализ включены 4703 участника с оценкой кардиометаболических факторов и КФ. Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением информированного согласия пациента на исследование. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТГПМ.

Определение содержания глюкозы плазмы крови, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов «BIOKON» на биохимическом анализаторе FP-901 «Lab System».

В соответствии с протоколом измерение АД проводили трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалом 2 мин. Регистрировали среднее значение трех измерений АД.

Окружность талии (ОТ) измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. За абдоминальное ожирение принимали значения ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин согласно определению NCEP АТР III, 2001.

Критерии МС по рекомендациям NCEP АТР III, 2001: наличие трех и более из нижеперечисленных критериев: ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л.

Тестирование КФ проводилось с помощью набора стандартных валидизированных методик, включающих тест на заучивание, непосредственное и отсроченное воспроизведение (кратковременная и консолидированная память), тест на речевую активность (беглость речевой продук-

ции и ассоциативное мышление). Тесты предлагались испытуемым в следующем порядке:

1. Заучивание семантически не связанного материала и непосредственное воспроизведение (тест 10 слов).

2. Тест на речевую активность: предлагается за 1 мин назвать как можно больше слов, относящихся к определенной категории (например, животные).

3. Отсроченное воспроизведение заученного материала (1) после выполнения интерферирующего задания (2). Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета SPSS (V. 13.0) и включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t), Пирсона (χ^2) (для нормальных распределенных признаков). При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод – тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследовано 4765 человек. Мужчины составили 46,3 % (2205 человек) выборки, жен-

щины – 53,7 % (2560 человек). Средний возраст мужчин – $61,3 \pm 0,14$ года, женщин – $61,6 \pm 0,13$ года. Сведения об образовательном статусе и профиле кардиометаболических факторов были доступны у 4703 участников исследования (табл. 1, 2). МС по критериям NCEP АТР III (2001) был зарегистрирован в данной подвыборке у 1493 участников (31,7 %).

При оценке КФ в группах с наличием (МС+) и отсутствием (МС-) полного метаболического кластера факторов обращает на себя внимание различие в результатах тестов, характеризующих кратковременную память и ассоциативное мышление. Средние величины соответствующих показателей, стандартизованные по возрасту и образованию, были значимо выше у лиц без МС ($p = 0,02$ для обоих параметров), в отличие от теста на отсроченное воспроизведение, где показатели в подгруппах не имели значимых различий ($p > 0,05$) (рис. 1).

При рассмотрении отдельных компонентов МС у пациентов с абдоминальным типом ожирения по критериям NCEP АТР III (2001) показатели КФ были значимо ниже, чем у лиц с «нормальной» ОТ ($p = 0,0001$ для всех параметров) (рис. 2).

Средние значения результатов когнитивных тестов в соответствующих подгруппах значимо снижались при уровне ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, чем при уровне $\leq 1,7$ ммоль/л ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ для ассоциативного мышления и отсроченного

Таблица 1

Образовательный уровень участников исследования

Образование	МС(-) N=3210, n (%)	МС(+) N=1493, n (%)
Начальное	325 (10,1)	209 (14,0)
Профессиональное	781 (24,3)	371 (24,8)
Среднее	1072 (33,4)	528 (35,4)
Высшее	1032 (32,1)	385 (25,8)
Всего	3210 (100,0)	1493 (100,0)

Примечание. МС(-) – отсутствие метаболического синдрома; МС(+)
– наличие метаболического синдрома.

Таблица 2

Средний уровень кардиометаболических факторов участников исследования

Фактор	МС(-)		МС(+)		
	n	m (SD)	n	m (SD)	p
ОТ, см	3208	89,2 (11,1)	1493	102,2 (10,8)	<0,001
ТГ, мг/дл	3210	110,2 (38,2)	1493	198,0 (89,2)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	3165	5,5 (0,9)	1480	6,9 (2,4)	<0,001
САД, мм рт. ст.	3209	143,6 (24,9)	1493	156,7 (24,7)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	3209	89,0 (13,2)	1493	96,2 (12,6)	<0,001

Примечание. m – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

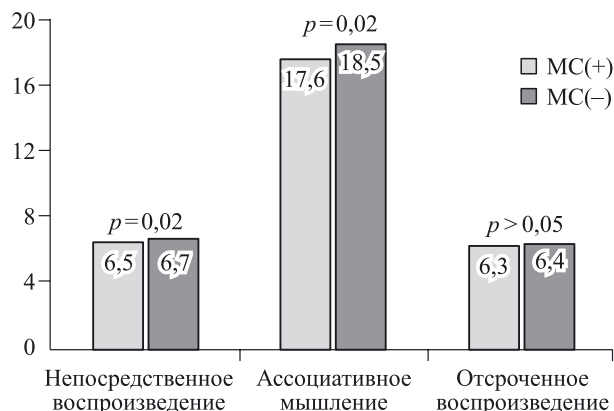


Рис. 1. Стандартизованные по возрасту и уровню образования средние уровни когнитивных показателей у лиц с наличием и отсутствием МС

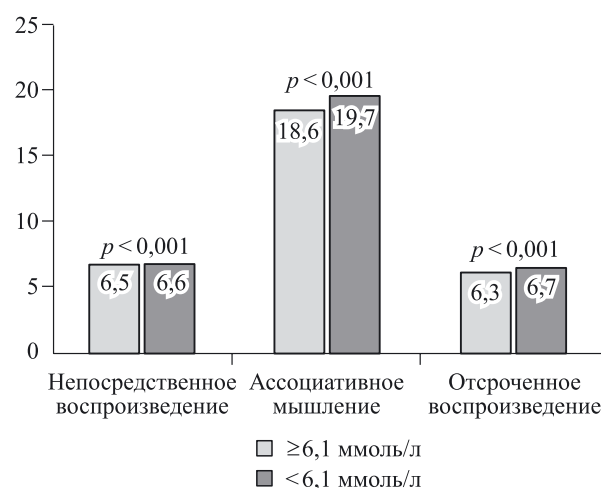


Рис. 4. Показатели когнитивной функции и уровень глюкозы плазмы крови

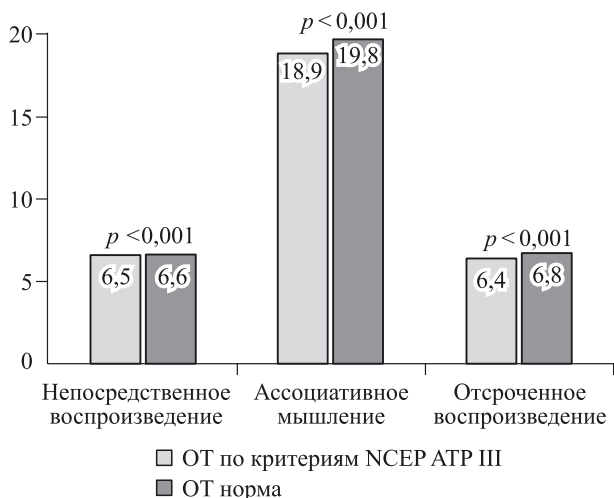


Рис. 2. Когнитивные показатели при абдоминальном ожирении

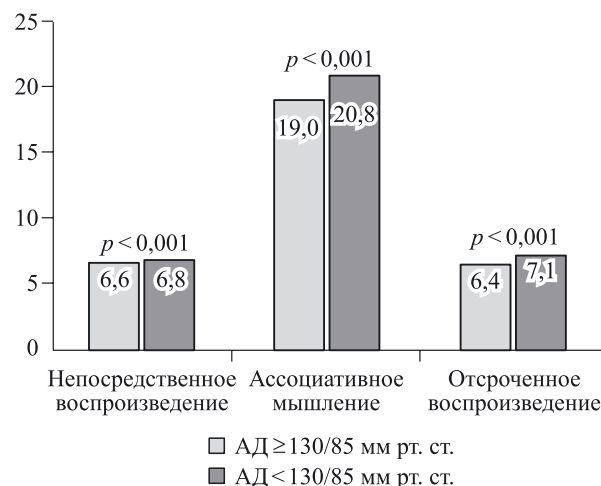


Рис. 5. Показатели когнитивной функции и АД

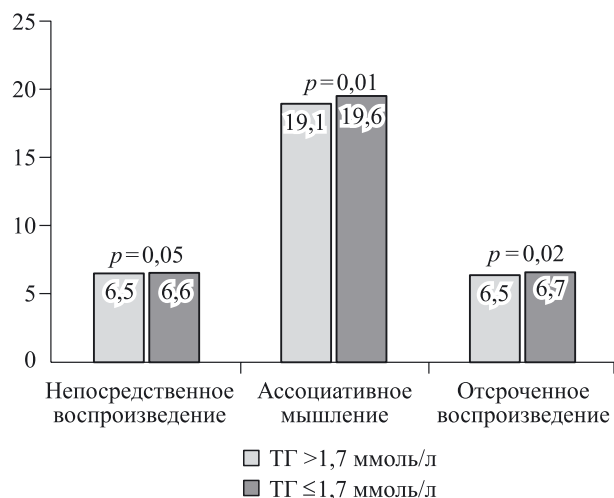


Рис. 3. Показатели когнитивной функции при различных уровнях ТГ крови

воспроизведения соответственно, пограничная значимость $p = 0,05$ для непосредственного воспроизведения) (рис. 3).

Уровень глюкозы плазмы крови по критерию $<6,1$ ммоль/л ассоциировался с более высокими показателями КФ в сравнении с группой, в которой гликемия была на уровне $\geq 6,1$ ммоль/л ($p = 0,0001$ для всех параметров) (рис. 4).

Мы проанализировали состояние КФ при уровне АД по критериям $\geq 130/85$ мм рт. ст. и $<130/85$ мм рт. ст. (NCEP АТР III, 2001). Пациенты с уровнем АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. имели сравнительно более низкий результат по всей совокупности тестов, характеризующих память и ассоциативное мышление ($p = 0,0001$ для всех параметров) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические тенденции к глобальному постарению населения в индустриально развитых странах мира делают актуальной проблему преодоления возрастных изменений познавательных способностей [1].

Проведенный в нашем исследовании кросс-секционный анализ представительной популяционной выборки населения крупного промышленного центра Западной Сибири позволил установить связь кластера МС и его отдельных компонентов (ОТ, ТГ, уровня гликемии плазмы крови и АГ) со снижением КФ.

МС широко распространен в популяции Новосибирска, составляя по критериям NCEP ATR III (2001) в полной когорте у мужчин и женщин 45–69 лет – 30,1 % [17], в подвыборке настоящего исследования получена сопоставимая частота МС (31,7 %). В нашей популяции отмечается также высокая распространенность АО, достигающая по аналогичным критериям 43 %, а по более жестким критериям (IDF, 2005) – 67 % [18]. Особенно это касается женской популяции, где средние значения ОТ выше рекомендуемых величин, а частота АО в 2 раза превышает показатель у мужчин (59 % vs. 24 %). Среди других компонентов МС повышены популяционные значения уровня глюкозы крови натощак (у 29 % обследованных), АД по критерию $\geq 130/85$ мм рт. ст. (у 75 %). По данным популяционного скрининга среднее значение уровня ТГ в группах с ОТ < 94 и > 102 см составляет соответственно 1,2 и 1,6 ммоль/л, т.е. также имеет место тенденция «чем выше, тем хуже». Распространенность СД на основании гипергликемии натощак (> 7 ммоль/л) и/или положительного анамнеза о его наличии в указанном возрастном диапазоне сравнительно высока – 11,4 % [19]. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что новосибирская популяция характеризуется высоким риском в отношении распространенности кардиометаболических нарушений и их возможных исходов, включая прогрессирующее снижение КФ.

В настоящем анализе обращает на себя внимание отсутствие значимых различий между группами с наличием и без наличия кластера МС по результатам теста на отсроченное воспроизведение (см. рис. 1), что, вероятно, можно объяснить преимущественным влиянием метаболических факторов, в особенности гипергликемии, на формирование ранних симптомов дисфункции лобных долей головного мозга при относительно меньшей заинтересованности гипоталамического комплекса, что характерно для первичных нарушений запоминания на фоне деменции альцгеймеровского типа [3].

К ранним симптомам лобной дисфункции относятся, как известно, замедленность мышления, затрата больших усилий и времени на выполнение интеллектуальных нагрузок, связанных с мобилизацией внимания и переключением с одного этапа деятельности на другой. Однако, в отличие от деменции, существенных ограничений в обыденной и профессиональной жизни не происходит [20]. Наличием указанных нейродинамических симптомов дизрегуляторного характера можно попытаться объяснить полученные нами данные об относительном снижении резерва кратковременной памяти, а также возможностей оперативного поиска и воспроизведения нужной ассоциации на фоне метаболических нарушений (см. рис. 1–5).

Поскольку в настоящее время терапевтические возможности в лечении деменции имеют ограниченную эффективность, важным является поиск превентивных стратегий на ранних стадиях формирования когнитивного дефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании анализа данных проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. Снижение когнитивной функции у мужчин и женщин 45–69 лет в популяции Новосибирска ассоциировано с МС (NCEP ATR-III, 2001), при этом значимым является как полный метаболический кластер в классическом варианте, так и отдельные его компоненты.

2. Профилактика когнитивного дефицита у жителей Новосибирска возможна на донозологическом уровне, учитывая повышенные среднепопуляционные значения кардиометаболических факторов, а также высокую частоту МС и сахарного диабета в нашей популяции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Проект НАPIEE поддержан грантами фонда WellcomeTrust (WT081081AIA) и Национального Института Возраста США (1R01AG23522-01). Настоящее исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-45-00030).

ЛИТЕРАТУРА

1. Deary I.J., Corley J., Gow A.J., Harris S.E. et al. Age-associated cognitive decline // British Med. Bull. 2009. Vol. 92. P. 135–152.
2. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // Неврологический журн. 2009. № 4. С. 54–58.
3. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа // Неврологический журн. 2010. № 4. С. 25–30.

4. **Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И.** Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 30–40.
5. **Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И.** Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 5. С. 4–8.
6. **Товажнянская Е.Л., Безуглова И.О., Наврузов М.Б. и др.** Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа // Междунар. мед. журн. 2012. № 1. С. 6–9.
7. **Sima A.A.F.** Encephalopathies: the emerging diabetic complications // Acta Diabetol. 2010. Vol. 47, N 4. P. 279–293.
8. **Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Есин О.Р.** Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете // Мед. альманах. Неврология. 2013. № 1. С. 279–293.
9. **Wolf P.A., Beiser A., Elias M.F. et al.** Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study // Curr. Alzheimer. Res. 2007. Vol. 4. P. 111–116.
10. **Peters R., Beckett N., Forette F. et al.** Vascular risk factors and cognitive function among 3,763 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): a cross-sectional analysis // Int. Psychogeriatr. 2009. Vol. 21. P. 359–368.
11. **Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al.** Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1993. Vol. 90. P. 1977–1981.
12. **Grant W.B.** Obesity and Alzheimer disease: roles of diet and genetics // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 109–110.
13. **Mazzali G., Bissoli L., Gambina S., Residori L. et al.** Energy balance in Alzheimer's disease // J. Nutr. Health Aging. 2002. Vol. 6. P. 247–253.
14. **Whitmer R.A., Gunderson E.P., Quesenberry C.P. et al.** Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia // Curr. Alzheimer. Res. 2007. Vol. 4. P. 103–109.
15. **Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al.** Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2655–2660.
16. **Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al.** Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study // BMC Public. Health. 2006. Vol. 6. P. 255.
17. **Шишкин С.В., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. и др.** Метаболический синдром и риск инсульта в популяции г. Новосибирска. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 3. С. 53–57.
18. **Симонова Г.И., Мустафина С.В., Щербакова Л.В.** Распространенность абдоминального ожирения в сибирской популяции // Сиб. науч. мед. журн. 2015. Т. 35, № 1. С. 60–64.
19. **Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И.** Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке // Вестн. РАМН. 2012. № 1. С. 66–74.
20. **Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б.** Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 2. С. 13–17.

METABOLIC SYNDROME AND COGNITIVE FUNCTION IN THE MIDDLE AND OLDER POPULATION OF NOVOSIBIRSK

S.V. Shishkin¹, S.V. Mustafina¹, S.K. Malyutina¹, M. Bobak², G.I. Simonova¹, L.V. Shcherbakova¹, Yu.I. Ragino¹, M.I. Voevoda¹

¹ FSBSI «Institute of Internal and Preventive Medicine»
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

Objective: To investigate the association of metabolic syndrome (MS) and its individual components with indicators of cognitive function (CF) in a population sample of older people in Western Siberia. **Material and methods.** The current analysis, conducted in the frame of project supported by RSF, used the data from the international project HAPIEE which recruited a random population sample of 9.360 men and women aged 45–69 years old resident in Novosibirsk. Immediate and delayed word recall and verbal fluency tests were used to assess cognitive functions in a random subsample ($n = 4765$). Metabolic syndrome was based on measurements of blood pressure, anthropometry, blood lipids and blood glucose levels. **Results.** After adjustment for age, sex and education, the mean immediate word recall and verbal fluency were significantly lower in subjects with MS than in persons without MS ($p < 0.05$); the difference in delayed recall was not significant ($p > 0.05$). Cognitive functions were significantly inversely associated with presence of all individual components of MS. **Conclusion.** This large study in general population of middle aged and older persons in a large industrial center of Western Siberia, we found a significant decline in cognitive functions associated with MS and its components.

Keywords: metabolic syndrome, cognitive function, the components of the metabolic syndrome.

Статья поступила 28 августа 2015 г.