



Сахароснижающие препараты в лечении метаболического синдрома

Д.м.н., профессор В.Б. МЫЧКА, Т.А. ШИШОВА, К.П. ИВАНОВ,
д.м.н., профессор В.П. МАСЕНКО, д.м.н., профессор И.Е. ЧАЗОВА

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих артериальную гипертензию (АГ), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), абдоминальное ожирение и атерогенную дислипидемию [1].

Метаболический синдром (МС) является серьезной медико-социальной проблемой. Распространенность этого синдрома в настоящее время достигла уровня эпидемии. Около 64% населения развитых стран страдают ожирением [2, 3]. МС может быть причиной угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2 типа. В связи с этим в мире проводится большое число научных исследований, направленных на поиск и разработку эффективных методов лечения и профилактики МС и его осложнений. Пристальное внимание уделяется изучению метаболических эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с МС, и их безопасности. Одним из препаратов, зарекомендовавших себя в качестве профилактики СД 2 типа и ССЗ, является метформин. В настоящее время метформин – единственный бигуанид, рекомендованный для фармакотерапии больных СД 2 типа [4, 5]. Вопреки тому, что метформин применяется в лечебной практике в течение довольно длительного времени, детальные механизмы его действия

остаются до конца не ясными. Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением синтеза глюкозы печенью, а также продукции свободных жирных кислот (СЖК), окисления жира и частично – усилением периферического захвата глюкозы [6, 7]. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани [8]. Хотя преобладающим является влияние метформина на продукцию глюкозы печенью, именно комбинация его эффектов на уровне всех трех тканей, по-видимому, обуславливает благоприятный фармакологический профиль препарата. В ряде плацебоконтролируемых исследований показано, что инсулинозависимое поглощение глюкозы повышается на 20–30% под влиянием метформина [5, 6]. Метформин осуществляет антигипергликемическое действие, в основном снижая продукцию глюкозы печенью, которая в 2–3 раза повышена у больных с МС и СД 2 типа. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что этот механизм действия препарата связан с подавлением про-

цессов глюконеогенеза и, в меньшей степени, гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [9]. Хорошо известно, что важным этапом обеспечения компенсации углеводного обмена является достижение нормогликемии натощак. Последствия повышенной гепатической продукции глюкозы в ночное время у больных с МС и СД типа 2 крайне неблагоприятны ввиду стимуляции процессов атерогенеза и развития резистентности к действию сахароснижающих препаратов в течение дня [10]. Метформин способствует подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол и некоторых аминокислот, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. В первую очередь это происходит вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [7]. Препарат, усиливая кровообращение в печени и ускоряя процесс превращения глюкозы в гликоген, увеличивает синтез гликогена в печени [11]. Наряду с этим, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину на 18–50%. В мышечной и жировой ткани метформин повышает связывание инсулина с рецепторами, увеличивает их число и аффинность [12]. Кроме



того, происходит активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозин фосфатазы. Оказывая влияние на всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляя его скорость, а также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии. Кроме того, метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз, как в состоянии насыщения, так и натощак. Поэтому интестинальные эффекты метформина вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате на фоне терапии метформином постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45%.

Повышая печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию инсулина. При этом на фоне уменьшения инсулинорезистентности снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови. Благодаря всем указанным эффектам метформина, происходит снижение уровня глюкозы без риска гипогликемических состояний, что является несомненным достоинством препарата. Наряду с этим, метформин обладает рядом других метаболических эффектов, включая и влияние на жировой обмен [11].

Лечение бигуанидами оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием. Метформин обладает способностью снижать на 10–30% окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК, он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов (ТГ) (на 10–20%) и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [5, 6, 13].

Снижение поступления СЖК в печень, синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождается уменьшением отложения жира в этом органе. Кроме того, уменьшение концентрации и окисления СЖК способствует улучшению профиля действия эндогенного инсулина.

Снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также обладает протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности [12].

Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина (Глюкофажа) у больных СД 2 типа, явилось многоцентровое рандомизированное исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 1998). Результаты исследования показали, что применение Глюкофажа, в отличие от лечения препаратами сульфонилмочевины, позволило достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40% [14].

В последнее время большое внимание уделяется активной профилактике СД 2 типа [15, 16]. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия Глюкофажем может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД 2 типа у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 25 и имеющих высокий риск развития СД [17]. Так, у пациентов с НТГ и избыточной массой тела, получавших Глюкофаж в дозе 850 мг дважды в сутки, отмечалось снижение риска развития СД 2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии.

В отличие от производных сульфонилмочевины, инсулина и тиазолидиндионов, метформин обладает уникальным действием – он может стабилизировать и даже снижать массу тела у лиц с ожирением [18], в т.ч. без СД 2 типа. Многими исследователями высказывается по-

ложение, что терапия метформином сопровождается снижением именно висцеро-абдоминального отложения жира.

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение влияния 24-недельной монотерапии метформином на суточный профиль артериального давления, углеводный и липидный обмен, уровень лептина, пролактина, альдостерона, кортизола, тиреотропного гормона, Т3, Т4 у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией 1 степени.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациентов обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет с МС с высоким нормальным давлением и с АГ 1 степени (САД 130–159 мм рт. ст. и/или ДАД 85–99 мм рт. ст.), которые находились на монотерапии Глюкофажем по 850 мг 2 раза в день на протяжении 24 недель. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $47,03 \pm 8,75$ года, ИМТ $33,53 \pm 5,59$ кг/м², длительность АГ $2,91 \pm 0,92$ года, систолическое АД клиническое (САД кл.) $143,30 \pm 7,59$ мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАД кл.) $87,93 \pm 6,31$ мм рт. ст., уровень глюкозы натощак – $5,58 \pm 0,75$ ммоль/л, уровень ОХС $5,53 \pm 0,97$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,27 \pm 0,35$ ммоль/л, ХС ЛПНП $3,56 \pm 1,05$ ммоль/л, ТГ $1,98 \pm 0,46$ ммоль/л. Такой фактор риска ИБС, как курение, отмечался у 24 человек.

Диагностическими критериями МС являлись Рабочие критерии МС, разработанные экспертами Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, 2005) [19].

Критериями, исключавшими участие пациентов в исследовании, явились: инсульт любой этиологии в анамнезе, стенозы магистральных артерий головного мозга, умеренная и тяжелая АГ, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамический синдром); реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ; злокачественная и рефрактерная АГ; сердечная и дыхательная недостаточность; ИБС: инфаркт миокарда



в анамнезе, стенокардия; нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия); СД 1 типа; СД 2 типа; нарушение функции почек (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л); заболевания печени (гепатит, цирроз) и/или исходное повышение уровней АСТ и АЛТ на 20% и более от верхней границы нормы; беременность, лактация; злоупотребление алкоголем.

В исследование включались пациенты, не получавшие ранее антигипертензивную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапию, а также терапию, направленную на снижение веса.

Исходно и через 24 недели терапии всем пациентам проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер, расчет ИМТ. Характер распределения жировой ткани оценивали по отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ).

Проводили биохимическое исследование венозной крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкоза, мочевая кислота). Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе с определением уровней глюкозы, эндогенного инсулина и С-пептида. Измеряли АД клиническим методом Короткова и проводили СМАД.

Учитывая отсутствие нормальных значений содержания в крови лептина, была сформирована группа здоровых добровольцев из 20 человек (8 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составил $38,7 \pm 7,9$ лет, среднее значение ИМТ $22,7 \pm 4,8$ кг/м², средний уровень САД кл. $115 \pm 6,3$ мм рт. ст., средний уровень ДАД кл. $70 \pm 5,8$ мм рт. ст. Участникам данной группы проводилось определение уровня лептина в сыворотке крови, составившее 10,80 (6,52; 14,78) нг/мл. Полученные результаты принимались за норму.

Уровни инсулина и С-пептида определяли иммуноферментным методом с использованием наборов INSULIN и C-PEPTIDE на анализаторе IMMULITE (DPC, США). Обсчет результатов производили на IMMULITE 100 (США).

Уровень лептина определяли иммуноферментным методом с использованием наборов HUMAN LEPTIN (DSLabs, США) (N 10,80 (6,52; 14,78) нг/мл).

Уровень альдостерона, кортизола, ТТГ, Т₃ и Т₄ определяли радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы Immunotech (Чехия) (N альдостерон 34–274 нг/мл, N кортизол 260–720 нмоль/л).

Уровень пролактина определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе «Элесис 2010» (Roche, Австрия) (N пролактин:

мужчины 86–324 мЕД/мл, женщины 102–496 мЕД/мл).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа.

Результаты

У больных с АГ и МС на фоне терапии Глюкофажем в дозе 1700 мг/сут отмечалось снижение клинического АД: САД снизилось в среднем на 4% с $141,4 \pm 7,4$ мм рт. ст. до $136,1 \pm 8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД снизилось на 3% с $86,4 \pm 8,4$ мм рт. ст. до $83,3 \pm 4,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), но недостоверно. Целевых уровней АД менее 130/80 мм рт. ст. по САД достигли 8 (40%) пациентов, по ДАД 9 (45%) больных, по САД и ДАД 6 (30%) пациентов. Уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 9 (45%), 10 (50%) и 8 (40%) больных соответственно.

По результатам СМАД на фоне 24-недельной монотерапии метформином в целом по группе обнаружено достоверное снижение среднесуточных значений АД. Так, САД_{max} и САД_{ср.} снизилось с $153,3 \pm 11,5$ мм рт. ст. до $146,0 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p = 0,014$) и с $129,1 \pm 11,7$ до $121,1 \pm 15,2$ мм рт. ст. ($p = 0,020$) соответственно. ДАД_{max} также снизилось достоверно с $99,8 \pm 7,2$ мм рт. ст. до $95,4 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p = 0,039$). Кроме того, от-

Таблица. Результаты на фоне 24-недельной монотерапии метформином

Показатели	Исходно	24 недели	p
САД _{max} , мм рт. ст.	153,3 ± 11,5	146,0 ± 7,1	0,014
САД _{ср.} , мм рт. ст.	129,1 ± 11,7	121,1 ± 15,2	0,020
САД _{min} , мм рт. ст.	104,1 ± 12,1	98,7 ± 9,8	0,115
ИВ САД, %	40,4 ± 8,5	19,1 ± 4,7	0,036
ИП САД, мм рт. ст.	77,0 ± 22,8	23,3 ± 8,9	0,043
ДАД _{max} , мм рт. ст.	99,8 ± 7,2	95,4 ± 6,1	0,039
ДАД _{ср.} , мм рт. ст.	81,3 ± 7,5	78,0 ± 6,2	0,142
ДАД _{min} , мм рт. ст.	58,1 ± 9,4	56,2 ± 9,2	0,326
ИВ ДАД, %	43,8 ± 7,0	29,7 ± 6,5	0,061
ИП ДАД, мм рт. ст.	69,2 ± 19,3	33,4 ± 10,8	0,083
Ср. АД _{max} , мм рт. ст.	118,6 ± 11,0	113,0 ± 4,7	0,119
Ср. АД _{ср.} , мм рт. ст.	96,1 ± 7,6	93,5 ± 5,9	0,227
Ср. АД _{min} , мм рт. ст.	72,5 ± 9,9	70,8 ± 9,3	0,452
STD САД	12,6 ± 3,0	12,1 ± 2,7	0,308
STD ДАД	10,9 ± 2,1	10,5 ± 1,8	0,423
STD Ср. АД	10,9 ± 2,1	10,7 ± 2,2	0,705
ЧСС _{ср.} , уд/мин	77,2 ± 11,0	76,3 ± 7,5	0,817

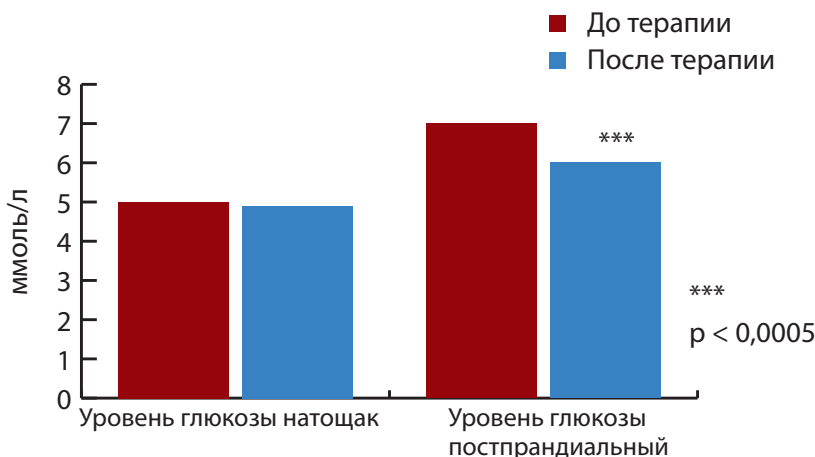


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы на фоне монотерапии метформинном

мечена достоверная динамика показателей «нагрузки давлением» САД: ИВ САД снизился с 40,4% до 19,1% ($p = 0,036$), ИП САД – с 77,0 мм рт. ст. до 23,3 мм рт. ст. ($p = 0,043$). ИВ ДАД снизился с 43,8% до 29,6%, а ИП ДАД – с 69,2 мм рт. ст. до 33,4 мм рт. ст., но недостоверно в обоих случаях ($p > 0,05$) (см. табл.).

Вариабельность среднесуточных АД и ЧСС на фоне монотерапии метформинном значимо не менялась. После 24 недель монотерапии метформинном наблюдается высокодостоверная динамика всех антропометрических показателей. Масса тела уменьшилась с $92,22 \pm 17,2$ кг до $88,00 \pm 15,8$ кг ($p < 0,0005$), ИМТ снизился с $32,05 \pm 5,17$ кг/м² до $29,84 \pm 5,22$ кг/м² ($p < 0,0005$), ОТ – с $99,83 \pm 11,74$ см до $95,89 \pm 10,81$ см ($p < 0,0005$), а индекс ОТ/ОБ – с $0,92 \pm 0,04$ до $0,90 \pm 0,04$ ($p < 0,0005$).

На монотерапии Глюкофажем выявлено достоверное снижение уровня постпрандиальной глюкозы с $7,62 \pm$

$1,56$ ммоль/л до $6,46 \pm 0,99$ ммоль/л ($p = 0,0003$). Уровень глюкозы натощак значимой динамики не претерпел, до начала терапии составляя $5,67 \pm 0,64$ ммоль/л и после терапии $5,61 \pm 0,57$ ммоль/л ($p > 0,05$) (рис. 1). 24-недельная терапия привела к достоверному снижению уровня ОХС с $5,38 \pm 0,75$ ммоль/л до $4,97 \pm 0,91$ ммоль/л ($p = 0,032$) и уровня ТГ с $1,94$ (1,74; 2,11) ммоль/л до $1,32$ (1,12; 1,59) ммоль/л ($p = 0,0004$). Содержания ХС ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с МС на фоне лечения достоверно не менялось, составляя $3,67 \pm 0,97$ ммоль/л до лечения и $3,46 \pm 0,70$ ммоль/л после лечения ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП с $1,26 \pm 0,32$ ммоль/л до $1,40 \pm 0,29$ ммоль/л ($p = 0,063$) (рис. 2). Исходно у 11 (55%) больных зафиксирован высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой, в которой он составил $10,80$ (6,52; 14,78) нг/мл. Уровень лептина сыворотки крови

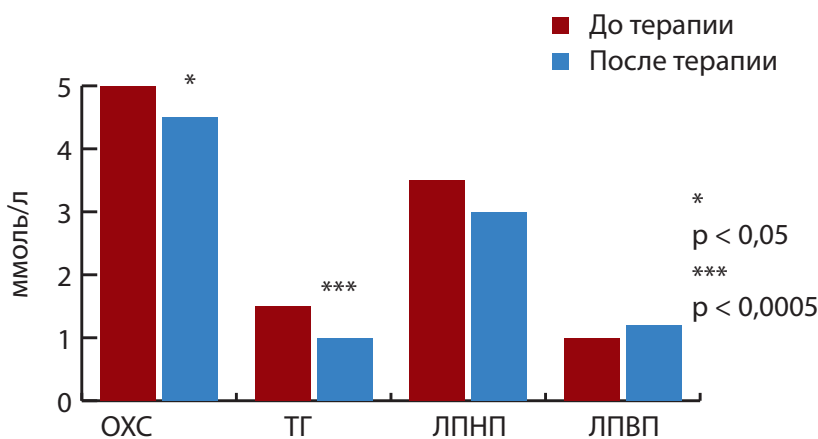


Рис. 2. Динамика показателей липидного обмена на фоне монотерапии метформинном

в среднем по группе наблюдения – $17,27$ (7,76; 23,96) нг/мл ($p < 0,05$).

На фоне 24-недельной монотерапии Глюкофажем у пациентов данной группы произошло значительное снижение уровня лептина до $10,72$ (5,94; 16,58) нг/мл ($p = 0,0004$) (рис. 3). Терапия препаратом не привела к достоверной динамике уровня пролактина. До начала терапии повышение уровня альдостерона (максимально до $558,4$ пг/мл) обнаружено у 11 пациентов (55%). На фоне монотерапии Глюкофажем произошло достоверное снижение уровня альдостерона в плазме крови с $369,16$ (256,70; 428,20) пг/мл до $283,84$ (242,35; 387,10) пг/мл ($p = 0,036$) (рис. 4).

До начала терапии у всех пациентов уровень кортизола сыворотки крови не выходил за рамки нормальных значений. После терапии достоверной динамики уровня кортизола в сыворотке крови в среднем по группе не обнаружено (рис. 4). До начала исследования у всех пациентов зафиксированы уровни ТТГ, Т3 и Т4, соответствующие норме. На фоне проводимой 24-недельной монотерапии метформинном не было выявлено достоверного изменения уровней ТТГ, Т3 и Т4. Субъективная переносимость метформина в дозе 1700 мг/сут была хорошей. На протяжении всего исследования ни у одного пациента не отмечалось побочных реакций. Случаев повышения активности ферментов печени, уровней общего билирубина и креатинина крови не зарегистрировано.

Обсуждение результатов

Ведущие ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как стадию атеросклероза и СД 2 типа. Ключевыми факторами патогенеза МС являются ожирение, ИР и АГ. Разнообразие клинических и метаболических проявлений МС требует назначения нескольких препаратов с различным механизмом действия. Это гиполипидемические, сахароснижающие, влияющие на чувствительность к инсулину и антигипертензивные препараты.

По данным нашего исследования, монотерапия Глюкофажем наряду с хорошим гипогликемическим эффектом оказала также позитивное

влияние на показатели липидного обмена, АД, массы тела и висцерального ожирения. Так, отмечено достоверное снижение уровня ОХС, ТГ и тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП, что согласуется с результатами ранее проводимых исследований. Гиполипидемический эффект Глюкофажа объясняется способностью препарата снижать концентрацию СЖК, что не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушения секреции инсулина у больных с МС. В целом нормализация концентраций СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Ларгенганса. Суммируя эти наблюдения, можно предположить, что действие Глюкофажа на метаболизм липопротеидов вносит значительный вклад в его кардиопротективное действие.

На фоне терапии Глюкофажем у большинства пациентов отмечалось достоверное снижение массы тела, ОТ и индекса ОТ/ОБ. По результатам метаанализа 14 трайлов показано, что лечение Глюкофажем, приводит к достоверному снижению ИМТ, и наибольший эффект снижения ИМТ наблюдается у пациентов, принимавших его в дозе более 1500 мг/сут и длительностью более 8 недель [20]. В настоящем исследовании у больных с МС и АГ, получавших монотерапию Глюкофажем, отмечался хороший гипотензивный эффект по данным клинического измерения АД и показателей СМАД. По данным офисного измерения АД целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. достигли 30% пациентов, а уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. – 40% больных. По результатам СМАД выявлено не только достоверное снижение среднесуточных показателей САД, но и показателей «нагрузки давлением» ИВ САД и ИП САД. Гипотензивный эффект Глюкофажа может быть обусловлен снижением массы тела вследствие уменьшения гиперинсулинемии [4, 6] и угнетения аппетита [21]. Наряду со снижением массы тела, ОТ, индекса ОТ/ОБ, характеризующих выраженность абдоминального ожирения, на фоне терапии Глюкофажем заметные из-

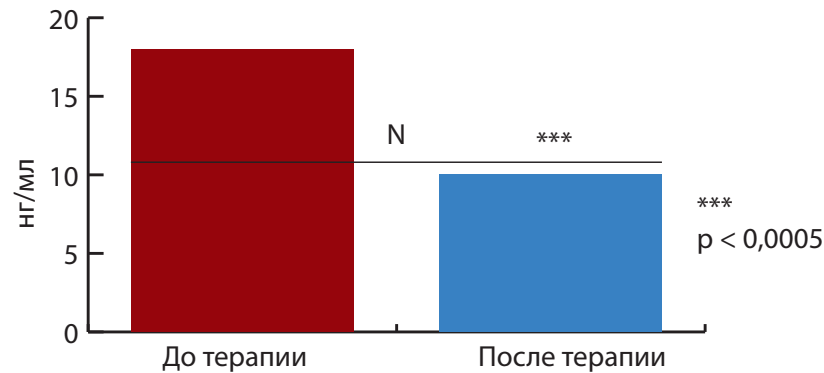


Рис. 3. Динамика уровня лептина на фоне терапии метформинном

менения отмечались и в динамике уровня лептина в виде достоверного снижения его уровня. Схожие данные получены в результате исследования зависимости ИМТ и уровня тощакового инсулина от концентрации лептина сыворотки крови у пациентов с ожирением и АГ.

В ходе настоящей работы не выявлено какого-либо значимого влияния Глюкофажа на секрецию гормона аденогипофиза пролактина, средние значения которого до и после лечения не выходили за рамки нормы. Наши данные согласуются с результатами исследований влияния препарата на функцию аденогипофиза у пациенток с МС и синдромом поликистозных яичников [22].

В группе больных, принимавших Глюкофаж, до начала терапии было зафиксировано превышение концентрации альдостерона плазмы крови у 11 пациентов. На фоне монотерапии этим препаратом отмечено достоверное снижение уровня альдостерона у 8 больных. Этот неожиданный для сахароснижающего пре-

парата эффект можно объяснить его способностью снижать центральную симпатическую активность [23]. Кроме этого, результатами проведенных исследований показано, что уменьшение массы тела сопровождается снижением уровня альдостерона плазмы крови. Еще одним возможным механизмом влияния Глюкофажа на секрецию альдостерона является его антиоксидантная активность, заключающаяся в торможении клеточных окислительных реакций [7, 9]. Снижая концентрацию и окисление СЖК, препарат усиливает их реэстерификацию, тем самым уменьшая концентрацию стимулирующих секрецию альдостерона агентов.

Заключение

Таким образом, больным с МС и АГ рекомендовано назначение бигуанида Глюкофаж с целью коррекции метаболических нарушений, снижения массы тела и в целом снижения высокого риска развития ССЗ и СД 2 типа. ☺

Литература
→ С. 84–85

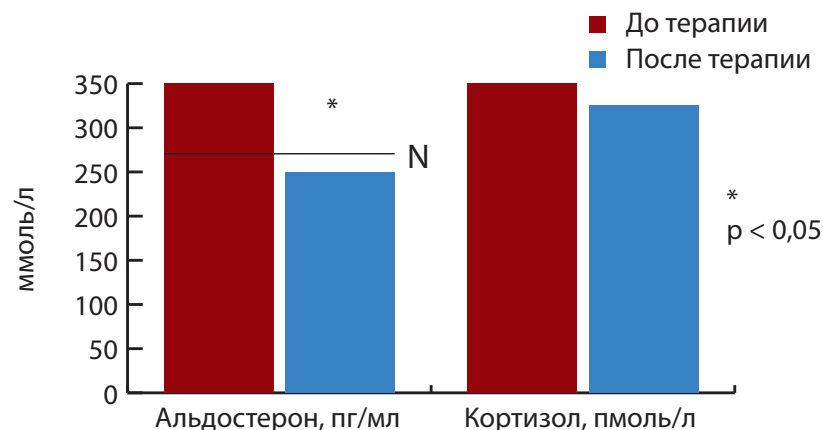


Рис. 4. Динамика уровня альдостерона и кортизола на фоне терапии метформинном