

Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне антигипергликемической терапии

А.В. Стародубова*, О.А. Кисляк, М.Н. Матюхина

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Москва, Россия

Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism parameters in women with menopausal metabolic syndrome, receiving glucose-lowering therapy

A.V. Starodubova*, O.A. Kislyak, M.N. Matyukhina

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Изучить переносимость и эффективности влияния антигипергликемических препаратов на углеводный, липидный обмены и на антропометрические показатели у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС).

Материал и методы. Первоначально обследованы 122 женщины в раннем постменопаузальном периоде, из них в открытое, 12-недельное, сравнительное исследование включены 33 пациентки с МС с нарушениями углеводного обмена и/или инсулинорезистентностью (ИР), которые были разделены в 2 группы (гр.) 12-недельного приема антигипергликемических препаратов: I (n=15) гр. — акарбоза 150 мг/сут.; II (n=18) гр. — метформин 850 мг/сут. До и после лечения измерялись антропометрические показатели, проводился оральный глюкозотолерантный тест с инсулином и С-пептидом, определялся уровень липидов в плазме крови.

Результаты. На фоне лечения акарбозой отмечалось снижение массы тела (МТ), индекса МТ (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровней инсулина натощак, инсулина после нагрузки, С-пептида после нагрузки, а также индекса ИР НОМА-IR. Лечение акарбозой не привело к значимому улучшению показателей липидного обмена. На фоне приема метформина отмечалось значимое снижение МТ, ОТ, уровней гликированного гемоглобина, глюкозы, С-пептида и инсулина после нагрузки, а также индекс НОМА-IR уровней общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ), а также повышение индекса Саго после нагрузки.

Заключение. Пациенткам с ММС, имеющим нарушения углеводного обмена и/или ИР, наряду с комплексом немедикаментозных воздействий, направленных на изменение образа жизни, целесообразно назначать антигипергликемическую терапию препаратами акарбоза, и метформин, которая должна быть дифференцированной в зависимости наличия сопутствующих нарушений липидного обмена. Снижение уровня ОХС и ТГ происходит при применении метформина, а не акарбозы.

Ключевые слова: метаболический синдром, менопауза, нарушения углеводного обмена, антигипергликемическая терапия, нарушения липидного обмена.

Aim. To assess the tolerability and the impact of various glucose-lowering medications on carbohydrate and lipid profile and anthropometric parameters in women with menopausal metabolic syndrome (MMS).

Material and methods. The baseline examination included 122 women in early postmenopause. Thirty three patients with MS, carbohydrate metabolism disturbances, and/or insulin resistance (IR) were included in the 12-week open comparative study. Group I (n=15) received acarbose (150 mg/d) for 12 weeks, while Group II (n=18) was administered metformin (850 mg/d) for 12 weeks. At baseline and 12 weeks later, anthropometry, oral glucose tolerance test with insulin and C-peptide level measurement, and lipid profile assessment were performed.

Results. Acarbose therapy was associated with a reduction in body weight (BW), body mass index (BMI), waist circumference (WC), fasting insulin, post-load insulin, post-load C-peptide, and HOMA-IR index. However, no significant improvement in lipid metabolism parameters was observed in the acarbose group. Metformin treatment

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: lechebnoedelo@yandex.ru
antoninastarodubova@yandex.ru

[Стародубова А.В. (*контактное лицо) — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Кисляк О.А. — зав. кафедрой госпитальной терапии Московского факультета, Матюхина М.Н. — аспирант кафедры госпитальной терапии Московского факультета].

was linked to a significant reduction in BW, WC, glycated hemoglobin, post-load glucose, C-peptide, and insulin, as well as to an increase in post-load Caro index.

Conclusion. Women with MMS, carbohydrate metabolism disturbances, and/or IR, require not only non-pharmaceutical lifestyle modification, but also glucose-lowering pharmaceutical therapy with acarbose or metformin. In particular, it should be considered that metformin, but not acarbose, reduces the levels of total cholesterol and triglycerides.

Key words: Metabolic syndrome, menopause, carbohydrate metabolism disturbances, glucose-lowering therapy, lipid metabolism disturbances.

В России остается высоким уровень смертности и низкой ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) не только мужчин, но и женщин. ОПЖ женщины составляет 72 года, что на 8 лет меньше, чем в развитых странах. Основной причиной смертности мужчин и женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [6]. Переломным моментом в уменьшении разницы между частотой ССЗ у женщин и мужчин является наступление менопаузы. По данным статистики относительный риск (ОР) ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в постменопаузе в ~ 2,7 раза больше, чем у женщин такого же возраста, но с сохраненной функцией яичников [3,18]. Среди факторов риска (ФР) важнейшую роль в возникновении ИБС и других ССЗ у женщин играют артериальная гипертензия (АГ), ожирение (ОЖ), дислипидемия (ДЛП) и нарушения углеводного обмена [3,4]. Существование у женщин во время и после менопаузы комплекса этих ФР, взаимодействующих между собой, позволило исследователям выделить менопаузальный метаболический синдром (ММС), причиной которого служит дефицит эстрогенов, который может приводить к увеличению риска ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде [9]. ММС является одним из вариантов МС. МС представляет собой клинко-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя нарушения углеводного обмена: инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН), гиперинсулинемию (ГИ); жирового обмена: ДЛП, повышение общего холестерина (ОХС), снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП), гипертриглицеридемия (ГТГ), АГ, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурию (МАУ), эндотелиальную дисфункцию (ЭД), повышение фибриногена (ФБ), увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [10]. Центральное место в этой системе критериев занимает абдоминальное Ож (АО). По результатам ряда исследований быстрое увеличение массы тела (МТ) с формированием АО после менопаузы происходит у ~ 60 % женщин. Именно в постменопаузальном периоде наблюдается самая высокая распространенность ОЖ или ИзМТ у женщин. В этой популяции > 60 % женщин имеют индекс МТ (ИМТ) > 25 кг/м² [3]. Важно и то, что наличие Ож увеличивает не только риск ССЗ, но и риск развития сахарного диабета типа 2 (СД-2) в несколько раз. Ож само по себе предрасполагает к гиперлипиде-

мии (ГЛП), СД-2, АГ, поэтому женщины с ИзМТ и Ож, как правило, имеют несколько ФР, являясь, таким образом, пациентами с особенно неблагоприятным прогнозом [1,5]. Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и физическую активность (ФА), занимает важное место в коррекции МС [2]. Проведено несколько проспективных контролируемых исследований, анализирующих эффективность изменения образа жизни в профилактике СД и ССЗ у пациентов с НТГ и Ож [15,17]. Большинству пациентов удалось снизить МТ и риск развития СД. Однако после прекращения активного периода наблюдения за пациентами, они быстро возвращались к исходному состоянию: повышалась МТ, появлялись нарушения углеводного обмена [15]. Поэтому у женщин с ММС, наряду с изменением образа жизни существует необходимость в применении лекарственных препаратов для коррекции метаболических нарушений, которые оказывали бы благоприятное воздействие и на антропометрические показатели.

Целью исследования было изучение переносимости и эффективности влияния антигипергликемических препаратов на углеводный, липидный обмены, и на антропометрические показатели у женщин с ММС.

Материал и методы

Были обследованы 122 женщины в раннем постменопаузальном периоде. Из них в открытое, 12-недельное, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 33 пациентки в возрасте 48-60 лет (средний возраст $56 \pm 3,84$) с МС в раннем постменопаузальном периоде с нарушениями углеводного обмена и/или ИР, подписавшие информированное согласие. Критериями включения в исследование было наличие МС и признаков нарушений углеводного обмена и/или ИР. Программа обследования включала общее клиническое обследование, измерение роста, МТ, артериального давления (АД), вычисление ИМТ (кг/м²), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), соотношения ОТ/ОБ. Всем пациенткам до и после лечения измерялось офисное АД и проводилось суточное мониторирование (СМ) АД, также им предлагалось вести дневники самоконтроля (СК) АД. При необходимости антигипертензивной терапии (АГТ) назначали препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ): эналаприл в дозе 5 или 10 мг/сут. Подбор АГТ осуществлялся на этапе, предшествующем данному исследованию. В соответствии с критериями включения в исследовании могли участвовать женщины без АГ, с АГ 1 или 2 степеней (ст.). В исследование включали женщин со стабильным уровнем АД, не принимающих антигипертензивные препараты

(АГП) или получающих моно АГТ препаратом из гр. ИАПФ с постоянной дозировкой, как минимум, в течение одного мес, предшествующего исследованию. В исследование не включали женщин, получавших гиполипидемические препараты.

Лабораторные исследования проводились в НПФ лаборатории “ЛИТЕХ” при ГУ НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, и включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Для оценки состояния углеводного обмена, определения уровня инсулиносекреции и чувствительности к инсулину проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Пробу выполняли утром натощак после 10-14-часового голодания на фоне обычной ФА, в положении сидя. В венозной крови определялся уровень гликемии, иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (0 мин), и через 120 мин после нагрузки 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды в течение 5 мин. ИР оценивали, определяя НОМА-IR и индекс Саго. Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) вычисляли по формуле: $[\text{Инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$. Индекс Саго рассчитывался как отношение концентрации глюкозы крови (ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл). При определении липидного спектра в сыворотке крови оценивали следующие параметры: ОХС, триглицериды (ТГ), ЛВП, ЛНП, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП). Для постановки диагноза “МС” использовались следующие критерии (IDF, 2005г): обязательным было наличие АО (ОТ > 80 см, ВНОК (2007) и еще хотя бы 2 из 4 дополнительных критериев:

- Повышение ТГ > 1,7 ммоль/л;
- Снижение ХС ЛВП < 1,29 ммоль/л;
- Повышение АД > 130/85 мм рт.ст.;
- Повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л.

Обоснованием для назначения антигипергликемических препаратов являлось наличие признаков нарушений углеводного обмена и/или ИР, при оценке которых учитывались следующие показатели: инсулин и С-пептид натощак; инсулин и С-пептид через 2 ч после нагрузки, индекс ИР НОМА-IR и индекс Саго. Всем пациенткам до начала лечения были даны рекомендации по здоровому образу жизни: изменению рациона питания, повышению ФА, отказу от курения: проводилась 45-минутная беседа и выдавались специально разработанные памятки-рекомендации для женщин с МС и Ож. Случайным образом были составлены группы (гр.) больных для назначения антигипергликемических препаратов: I гр. (n=15) — акарбоза 150 мг/сут.; II гр. (n=18) — метформин 850 мг/сут. Курс лечения составил 12 нед. До и после лечения измерялись антропометрические показатели, проводился ОГТТ с инсулином и С-пептидом, определяли уровень липидов в плазме крови. Безопасность лечения оценивали по данным регистрации побочных эффектов (ПЭ), АД, пульса, электрокардиограммы (ЭКГ), результатов физикального обследования, показателей гликемии, протеинурии, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина (Кр) и мочевой кислоты (МК) в плазме крови; переносимость оценивалась по данным опроса.

Полученные результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа при помощи пакета прикладных программ Statistica 6,0. Сравнение двух гр. проведено с использованием статистического непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность различия анализируемых параметров на фоне

медикаментозной терапии рассчитывали по методу Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Корреляционный анализ был проведен по методу Спирмена. Достоверными считались результаты при коэффициенте сравнения (p) < 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

У всех женщин, включенных в исследование, ИМТ был 26,42 кг/м²-49 кг/м² (средний ИМТ 34,4 $\pm$ 5,3 кг/м²). Исследуемые группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным, по уровню глюкозы крови натощак и после нагрузки, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина натощак и С-пептида после нагрузки, по уровню систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Избыточная МТ (25 $\leq$ ИМТ<30 кг/м²) отмечена у 15 % женщин, а Ож (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²) ВОЗ 1998, было диагностировано у 85 %, из них у 15 % ИМТ был > 40 кг/м². Проанализировав данные всех женщин, включенных в исследование, оказалось, что 3 признака, минимально необходимых для диагностирования МС, имели 51 %, 4 признака — 33 %, 5 признаков — 16 % женщин.

Если рассматривать отдельные составляющие компоненты МС, в частности уровень ТГ плазмы крови, повышение его уровня > 1,7 ммоль/л наблюдалось у 25 (75 %) женщин; $\downarrow$ ЛВП < 1,29 ммоль/л было у 16 (48 %) женщин, повышение уровня глюкозы в венозной крови натощак (НГН) > 5,6 ммоль/л — у 15 (45 %) женщин. В 4 (12 %) случаях НГН сочеталось с НТГ. НТГ не сопровождалось НГН у 4 (11,76 %) пациенток. Впервые выявленный СД был у 2 (6 %) пациенток. Таким образом, нарушения углеводного обмена были диагностированы у 19 (58 %) пациенток с МС. Минимальный уровень С-пептида натощак в группах составил 363 пкмоль/л, максимальный — 1854 пкмоль/л; минимальный уровень С-пептида после ОГТТ — 890 пкмоль/л, максимальный — 6987 пкмоль/л. Минимальный уровень инсулина натощак в гр. составлял 3,78 мкМЕ/мл, максимальный — 38,8 мкМЕ/мл. Минимальные показатели инсулина в гр. после ОГТТ составляли 15,3 мкМЕ/мл, максимальный — 238 мкМЕ/мл. Из 14 женщин, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена по показателям НГН, НТГ, НГН+НТГ, были отмечены признаки ИР: повышенный инсулин натощак до лечения — у 5 (15 %) пациенток, и у 11 (33 %) пациенток — повышенный уровень С-пептида после ОГТТ через 2 ч, включая 9 (27 %) женщин с повышенным уровнем инсулина. В целом признаки ИР сочетались с нарушениями углеводного обмена у 18 (55 %) женщин. При оценке по индексу Саго оказалось, что ИР (индекс Саго < 0,33) могла быть диагностирована у 26 (79 %) женщин.

Определялись липидные параметры плазмы крови исследуемых женщин. Повышение уровня ОХС > 5,0 ммоль/л отмечено у 31 (94 %) женщины.

ГТГ (ТГ > 1,7 ммоль/л) — у 25 (76 %) женщин. Снижение уровня ХС ЛВП < 1,2 ммоль/л наблюдали у 7 (21 %) женщин. Повышение уровня ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л — у 26 (79 %) женщин. При сравнении показатели липидного обмена в исследуемых гр. достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Акарбоза

Гр. приема акарбозы составили 18 женщин в возрасте 48–60 лет (средний возраст — $56,5 \pm 3,88$). Все женщины были с Ож и имели МТ от 72 до 128 кг, ИМТ = 28–49 кг/м², ОТ = 86–132 см, ОБ = 104–143 см, ОТ/ОБ = 0,72–0,96.

На фоне лечения акарбозой отмечалось значимое снижение МТ, ИМТ, ОТ, и ОБ, в то время как соотношение ОТ/ОБ значимо не изменилось (таблица 1). Следует отметить, что при применении акарбозы снижение МТ наблюдалось у 72 % ($n=13$) пациенток, максимальное снижение МТ на 5 кг. МТ увеличилась у 11 % ($n=2$) женщин, увеличение МТ было < 2 кг. МТ после лечения осталась на прежнем уровне у 17 % ($n=3$) пациенток. В целом по гр. на фоне 12-недельной терапии акарбозой наблюдали достоверную динамику снижения МТ в среднем на 2 кг ($p=0,02$). Уменьшение ОТ на 1–3 см отмечалось у 61 % ($n=11$) женщин, на прежнем уровне значения ОТ остались у 33 % ($n=6$), у 1 (6 %) женщины ОТ увеличилась на 1 см. В целом по гр. наблюдали положительную динамику уменьшения ОТ в среднем на 2 см ($p < 0,009$).

Лечение акарбозой не привело к значимому снижению уровня глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки. Но после лечения достоверно снизился уровень инсулина натощак, инсулина и С-пептида после нагрузки, а также индекс ИР НОМА-IR: $4,16 \pm 2,44$ и $3,20 \pm 1,56$ до и после лечения, соответственно ($p=0,04$). Уровень С-пептида натощак, также как и уровень HbA1c, исходно не превышающий норму, существенно не изменились на фоне лечения.

В этой гр. у 50 % ($n=9$) обследованных пациенток до лечения была повышена глюкоза венозной крови натощак: в 3 случаях НГН сочеталась с НТГ, а самостоятельно НТГ была у 2 пациенток; после лечения акарбозой повышенный уровень глюкозы крови натощак был обнаружен у 22 % ($n=4$) пациенток. Повышенные содержания глюкозы крови через 2 ч после нагрузки до лечения наблюдалась у 33 % ($n=6$), после лечения их число снизилось до 22 % ($n=4$). Инсулин натощак был повышен у 11 % ($n=2$) пациенток, после лечения акарбозой инсулин натощак был в норме у всех больных. С-пептид натощак не был повышен у пациенток, принимавших акарбозу. Уровни инсулина и С-пептида после нагрузки до лечения были повышены у 83 % ($n=15$) пациенток, на фоне терапии акарбозой повышенные показатели инсулина и С-пептида после нагрузки были у 55 % ($n=10$) женщин и 61 % ($n=11$) женщин, соответственно.

Лечение акарбозой не привело к значимому улучшению показателей липидного обмена.

Метформин

Гр. приема метформина составили 15 женщин в возрасте 49–60 лет (средний возраст $55,4 \pm 3,85$). Все женщины были с Ож и имели МТ = 68–118 кг, ИМТ = 27–44 кг/м², ОТ = 82–120 см, ОБ = 100–143 см, ОТ/ОБ = 0,78–0,96.

На фоне лечения метформином отмечалось значимое снижение МТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, в то время как ИМТ значимо не изменился (таблица 1). Следует отметить, что при приеме метформина снижение МТ наблюдалось у 93 % ($n=14$) пациенток, максимальное снижение МТ составило на 8 кг. У 1 ($n=7$ %) пациентки МТ после лечения метформином осталась на прежнем уровне, на фоне лечения метформином не было зарегистрировано случаев повышения МТ. В целом по гр. через 12 нед. терапии метформином наблюдали снижение МТ в среднем на 5 кг ($p=0,005$). Лечение сопровождалось уменьшением АО: ОТ уменьшилась у 93 % ($n=14$) пациенток, уменьшение составляло 1–13 см, и лишь у 1 (7 %) пациентки ОТ осталась на прежнем уровне. На фоне терапии через 12 нед. в целом по гр. наблюдали уменьшение ОТ в среднем на 4 см ($p=0,005$).

При оценке полученных результатов после лечения метформином достоверно снизилось содержание глюкозы, С-пептида, уровень инсулина после нагрузки, а также индекс ИР НОМА-IR — $18,8 \pm 11,7$ — $7,38 \pm 4,03$, соответственно ($p=0,003$), и повысился индекс Саго после нагрузки — $0,18 \pm 0,09$ — $0,23 \pm 0,11$, соответственно ($p=0,01$). Уровни глюкозы натощак, С-пептида натощак и инсулина натощак, индексы ИР натощак НОМА-IR — $1,99 \pm 1,09$ и $1,47 \pm 0,93$ до и после лечения, соответственно, и индекс Саго натощак — $0,73 \pm 0,39$ и $0,99 \pm 0,74$ до и после лечения, соответственно, на фоне проводимой терапии остались на прежнем уровне ($p > 0,05$). После лечения достоверно снизился уровень HbA1c (таблица 1).

В этой гр. у 40 % ($n=6$) обследованных пациенток была повышена глюкоза венозной крови натощак: в 4 случаях НГН сочеталась с НТГ, а самостоятельно НТГ было еще у 3 пациенток, до начала терапии. После лечения метформином повышенный уровень глюкозы крови натощак был обнаружен только у 7 % ($n=1$) пациенток. Инсулин и С-пептид натощак был в норме у всех больных до и после лечения. До начала лечения повышенные значения глюкозы, инсулина и С-пептида крови через 2 ч после нагрузки были у 60 %, 73 % и 73 % ($n=9$, $n=11$ и $n=11$ соответственно) женщин, соответственно, после лечения метформином этот показатель снизился до 13 %, 40 % и 33 % ($n=2$, $n=6$ и $n=5$ соответственно) соответственно.

Анализ показателей липидного профиля на фоне лечения показал, что назначение метформина привело к достоверному снижению уровня ОХС и ТГ. ТГ снизились у 100 % женщин, принимающих метформин, и у 80 % женщин было отмечено снижение ОХС, в то же время у 60 % женщин изменения сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛВП, и у 53 % снижением ХС ЛНП.

Таблица 1

Динамика антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обменов у женщин до и после лечения, в гр. пациенток, принимавших метформин, и в гр. пациенток, принимавших акарбозу

Параметры	Акарбоза		p ¹	Метформин		p ²	p ³	p ⁴
	Исходно	12 нед. терапии		Исходно	12 нед. терапии			
n	18	18		15	15			
МТ, кг	91±14*	90±14*	0,02	91±16**	87±3,9**	0,005	0,36	0,68
ИМТ, кг/м ²	34,6±5,3*	34,0±5,2*	0,003	34,2±5,5	33,6±5,7	н.д.	0,79	0,71
ОТ, см	103±13*	102±13*	0,009	99±13**	95±11**	0,005	0,42	0,13
ОТ/ОБ	0,87±0,07	0,86±0,08	н.д.	0,85±0,05	0,83±0,06**	0,02	0,66	0,23
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,57±0,89	5,31±0,67	н.д.	5,03±0,8	4,56±0,5	н.д.	0,20	0,005††
Глюкоза крови после ОГГТ, ммоль/л	6,94±2,13	6,27±1,46	н.д.	7,34±1,76**	5,71±1,16**	0,02	0,95	0,77
С-пептид натощак, пкмоль/л	1164±425	1115±302	н.д.	890±250	759±322	н.д.	0,06	0,002††
С-пептид после ОГГТ, пкмоль/л	4649±1037*	3091±1001*	0,01	3377±1431**	2232±995**	0,003	0,04†	0,02
Инсулин натощак, мкМЕ/мл*	16 ±8,6*	14±6,1*	0,01	8,9±4,7	7,3±4,6	н.д.	0,005†	0,03††
Инсулин после ОГГТ, мкМЕ/мл	86±56*	50±36*	0,0001	54±28**	29±14**	0,02	0,13	0,09
HbA1c, %	6,04±0,83	6,15±0,63	н.д.	6,24±0,4**	5,45±0,8**	0,02	0,51	0,05
ОХС, ммоль/л	6,26±1,23	6,35±1,5	н.д.	6,74±0,96**	5,92±1,39**	0,01	0,08	0,32
ХС ЛНП, ммоль/л	4,21±1,15	4,26±1,3	н.д.	4,09±1,54	3,87±1,5	н.д.	0,60	0,40
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26±0,28	1,26±0,26	н.д.	1,41±0,21	1,44±0,26	н.д.	0,053	0,052
ТГ, ммоль/л	2,0±0,35	1,86±0,78	н.д.	1,9±0,68**	1,26±0,58**	0,003	0,41	0,02††

Примечание: *p<0,05; †p<0,05; **p<0,05; p¹ — при сравнении данных в гр. акарбозы; p² — при сравнении данных в гр. метформина; p³ — при сравнении гр. исходно; p⁴ — при сравнении гр. через 12 нед. терапии.

При оценке межгрупповых различий исходных характеристик и их динамики на фоне терапии были получены следующие данные. Достоверная динамика антропометрических показателей в обеих гр., в частности снижение МТ и уменьшение ОТ, не привело к появлению достоверных различий между гр. по антропометрическим данным после лечения. В обеих гр. наметилась тенденция к снижению уровня глюкозы крови натощак на фоне лечения, более выраженная в гр. приема метформина, это привело к тому, что уровень глюкозы крови натощак был достоверно ниже в гр. приема метформина. Уровень HbA1c достоверно снизился на фоне лечения только в гр. метформина, однако различия между гр. по этому показателю после лечения не достигли уровня статистической значимости (p=0,05). На фоне лечения достоверное снижение содержания глюкозы крови после нагрузки было отмечено только в гр. приема метформина, что, тем не менее, не привело к появлению достоверных различий между гр. на фоне лечения. На фоне терапии произошло значимое снижение уровня инсулина после нагрузки в обеих гр., поэтому и после лечения гр. не различались по этому показателю. В обеих гр. не было отмечено достоверного снижения концентрации С-пептида натощак на фоне терапии, однако наблюдалась тенденция к его снижению, более выра-

женная в гр. метформина. Это в конечном итоге привело к появлению достоверных различий между гр. по этому показателю на фоне терапии: уровень С-пептида стал достоверно ниже в гр. метформина. Наблюдались исходные различия между гр. по уровню инсулина натощак и С-пептида после нагрузки, которые были выше в гр. приема акарбозы. На фоне терапии произошло снижение уровней инсулина натощак, достигшее статистической значимости только в гр. приема акарбозы, и С-пептида после нагрузки в обеих гр. В связи с этим, различия между гр. по уровню инсулина натощак и С-пептида после нагрузки сохранялись и после лечения. Показатели липидного обмена исходно не различались в обследуемых гр. Прием акарбозы не влиял на содержание липидов в плазме крови. В гр. метформина наблюдалось достоверное снижение ОХС и ТГ, что в конечном итоге привело к появлению достоверных различий по уровню ТГ между обследуемыми гр. на фоне лечения (таблица 1).

По результатам опроса, пациентки с МС оценили переносимость антигипергликемической терапии как очень хорошую (21 %), хорошую (76 %), и удовлетворительную (3 %); ни одна (0 %) из пациенток не дала неудовлетворительную оценку. Среди женщин, принимавших акарбозу, 6 (33 %) предъявляли жалобы на учащение стула, появление метеоризма и/или

“металлического” привкуса во рту. Пациентки из гр. метформина ПЭ не отмечали. В целом по группам жалобы не привели к отказу от терапии. Терапия антигипергликемическими препаратами в данном исследовании не оказала влияния на активность АЛТ и АСТ, уровень Кр и МК, не было зарегистрировано случаев гипогликемии.

Обсуждение

Существует мнение, что начало профилактических мероприятий на этапе предиабета, у пациентов с гипергликемией натощак, НТГ, а также у пациентов с ИР может предотвратить развитие СД, что приведет к снижению риска и тяжести ССЗ и осложнений [8,14]. Основные цели воздействия у женщин включают снижение МТ, нормализацию АД, устранение липидных нарушений, кроме того необходима коррекция углеводного обмена и ИР [10]. Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и ФА, отказ от курения и т. п., несомненно, занимает важнейшее место в коррекции ФР, МС, профилактике ССЗ и СД [2]. Однако существует целый ряд факторов психологического и социального характера, а также тяжесть имеющихся нарушений, которые часто не позволяют ограничиться только немедикаментозными подходами. В этих случаях возникает необходимость в присоединении лекарственной терапии. Поскольку речь идет о ММС, для которого характерно сочетание метаболических и гормональных нарушений, то одним из главных требований к медикаментозной терапии будет комплексность воздействия. Лекарственный препарат должен положительно влиять на динамику МТ, липидный и углеводный обмены, величину АД (в некоторых случаях допустимо нейтральное влияние), и не ухудшать психологическое состояние пациенток.

Результаты выполненного исследования показали, что оба препарата, метформин и акарбоза, хорошо переносились, а имевшиеся ПЭ были слабо выражены и не привели к отмене препарата у женщин в раннем постменопаузальном периоде с МС.

В обоих случаях можно говорить об эффективности применявшихся препаратов. Результаты исследований UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) свидетельствуют о том, что назначение метформина и акарбозы, у лиц с избыточной МТ или с НТГ, предотвращало развитие СД-2 и снижало риск ССЗ, макро- и микрососудистых осложнений [11-13,16]. Если судить о краткосрочных результатах, то, 12-недельная терапия у женщин с ММС сопровождалась положительным влиянием на антропометрические показатели и углеводный обмен.

Назначение антигипергликемического препарата акарбоза в дозе 150 мг/сут. в течение 12 нед. у женщин с ММС привело в целом по гр. к достоверному уменьшению МТ и АО (ИМТ, ОТ и ОБ), снижению уровня

инсулина и С-пептида натощак, и С-пептида через 2 ч после нагрузки. Акарбоза, являясь ингибитором α -глюкозидазы, ингибирует последнюю стадию усвоения углеводов в щеточной каемке кишечного эпителия. Она представляет собой псевдо-тетрасахарид, сходный по структуре с пищевыми углеводами и имеющий более высокую аффинность к активным центрам ферментов кишечных ворсинок. Обратимо связываясь с активным центром α -глюкозидазы — фермента тонкого кишечника, участвующего в переваривании углеводов, акарбоза, тем самым, препятствует расщеплению поступающих с пищей сложных углеводов. Поступившие с пищей углеводы в неизменном виде продолжают пассаж по пищеварительному тракту. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что в дальнейшем способствует снижению МТ и повышению чувствительности тканей к инсулину [2,10,12,14]. У женщин с ММС прием акарбозы не только положительно влиял на антропометрические показатели, но и оказывал положительное влияние, прежде всего, на ИР. Касаясь возможных негативных моментов можно отметить, что использование акарбозы может быть ограничено стоимостью, необходимостью трехкратного приема, метеоризмом (как самым частым ПЭ). С другой стороны акарбоза умеренно снижает глюкозу и поэтому при монотерапии акарбозой гипогликемия не развивается. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать этот препарат для применения в виде монотерапии, а при необходимости и комбинированной терапии, у женщин с ММС, имеющих признаки ИР, не страдающих СД.

Назначение антигипергликемического препарата метформин в дозе 850 мг/сут. в течение 12 нед. у женщин с ММС привело в целом по гр. к достоверному уменьшению МТ и АО (ИМТ, ОТ и ОБ, ОТ/ОБ), снижению уровня глюкозы, инсулина и С-пептида через 2 ч после нагрузки, а также к снижению уровня HbA1c. Следует подчеркнуть, что лечение метформином у женщин с ММС сопровождалось снижением ОХС и ТГ. Влияние метформина на углеводный обмен обусловлено несколькими механизмами. Первый — повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, преимущественно поперечно-полосатой мускулатуры, в меньшей степени — жировой ткани. Это связано с потенцирующим влиянием препарата на рецепторные и пострецепторные звенья передачи инсулина внутрь клетки. Второй — усиление синтеза гликогена (неокислительный путь обмена глюкозы) и снижение повышенной продукции глюкозы за счет торможения глюконеогенеза, уменьшение окисления свободных жирных кислот (СЖК) и липидов. Третий — замедление всасывания глюкозы в кишечнике и повышение ее утилизации клетками кишечника, благодаря чему происходит сглаживание гипергликемических пиков после еды. Уменьшение ИР под влиянием метформина приводит в дальнейшем к сниже-

нию базальной и стимулированной секреций инсулина [2,8,11,14,16]. Механизм стабилизации или снижения МТ под влиянием метформина у пациенток с ММС, возможно, связан с его анорексигенным действием [9,14]. Наличие дополнительных позитивных эффектов (снижение МТ и улучшение липидного профиля) делает метформин привлекательным для применения у пациенток с МС [7,14]. Если говорить о возможных негативных моментах, то использование метформина может быть ограничено стоимостью, необходимостью двукратного приема, ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта, развитием лактат-ацидоза (это очень редкий ПЭ, возникает исключительно у пациентов из гр. высокого риска по лактат-ацидозу, не зависящего от приема метформина), наличием тяжелой сопутствующей патологии. Важной характеристикой метформина является отсутствие его стимулирующего влияния на β -клетки поджелудочной железы, т. е. метформин не вызывает увеличение секреции эндогенного инсулина в кровь и не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня, т. е. не вызывает гипогликемии. Это дает возможность применять его в качестве препарата выбора у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, которые являются характерными для ранней диагностики МС [2,10]. Все вышеперечисленное поз-

воляет рекомендовать этот препарат для применения в виде монотерапии, а при необходимости и комбинированной терапии, у женщин с ММС с признаками ИР, имеющих нарушения углеводного и липидного обменов.

Заключение

Таким образом, пациенткам с ММС, имеющим нарушения углеводного обмена и/или ИР, наряду с комплексом немедикаментозных воздействий, направленных на изменение образа жизни, целесообразно назначать антигипергликемическую терапию препаратами акарбоза, и метформин, т. к. они хорошо переносятся, являются безопасным и эффективными (благоприятно влияют на профиль углеводного обмена, приводят к снижению ИР, способствуют стабилизации и снижению МТ). Подходы к такой терапии должны быть дифференцированными в зависимости от наличия сопутствующих нарушений липидного обмена. У женщин с постменопаузальным МС, имеющих наряду с нарушениями углеводного обмена и/или ИР и выраженные нарушения липидного обмена, в качестве препарата выбора следует рассматривать антигипергликемический препарат метформин, поскольку его применение позволяет достигнуть снижения уровня ОХС и ТГ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: ООО "МИА" 2006; 162 с.
2. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Приложение 2 к журналу "Кардиоваск тер профил" 2007; 6(6): 26 с.
3. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД 2004; 528 с.
4. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Леч дело 2007; 1: 52-60.
5. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Тер архив 2001; 12: 5-8.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
7. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. Кардиология 2001; 3: 44-9.
8. Сахарова Н.С., Мышляева Т.О., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Профилактика сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с предиабетом. Леч дело 2008; 4: 55-60.
9. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. Cons Med 2003; 5(9): 543-6.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. MEDIA MEDICA, Москва 2004; 163 с.
11. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. Diabet Med 2010; 27(10): 1097-106.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290(4): 486-94.
13. Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, et al. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. Diab Vasc Dis Res 2009; 6(1): 32-7.
14. Hanefeld M, Schönauer M, Forst T. Glycemic control and cardiovascular benefit: What do we know today? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135(7): 301-7.
15. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008; 371(9626): 1783-9.
16. Scherthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. Wien Med Wochenschr 2010; 160(1-2): 8-19.
17. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J., et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. PLoS One; 4(5): e5656.
18. Wilansky, Willerson (eds): Heart Disease in women, 1st ed. Churchill Livingstone, Elsevier Science, New York 2002; 672.

Поступила 15/03-2011