

Таким образом, у обследованных девушек были выявлены репродуктивные и гормональные нарушения, что сопровождалось соответствующими клиническими проявлениями.

Всем девушкам с повышенным индексом НОМА была назначена терапия метформином в средней дозе 1000-1250 мг/сутки на 4 месяца, рекомендовано рациональное питание (проведены занятия в школе питания и рассчитан индивидуальный каллораж) и дозированные физические нагрузки.

В группах девушек, получавших лечение, отмечено клиническое улучшение в виде снижения веса (54 %), отсутствия прибавки веса (43 %), снижения индекса НОМА (90 %) и общего холестерина (97,6 %), улучшения менструальной функции (43 %), появления менархе (5 %), а также нормализации эхоструктуры печени (79 %) и поджелудочной железы (87 %) при контрольном обследовании.

Таким образом, как избыточный вес, так и ожирение сопровождаются клиническими и гормо-

нальными нарушениями у девушек-подростков. Терапия метформином в сочетании с рациональным питанием и дозированными физическими нагрузками, независимо от степени выраженности ожирения, приводит к нормализации клинико-лабораторных показателей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин О. В. Ожирение в детском возрасте / О.В. Бородин // Диабет. Образ жизни. 2007. № 3. С. 18–20.
2. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко / Рус.мед. журн. 2001. Т.9, № 2. С. 82–87.
3. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова и др // Терапевт. архив. 2007. Т. 79, № 10. С. 28–32.
4. Щербакова М.Ю. Ожирение у детей / М.Ю. Щербакова, Г.И. Порядина, Е.А. Ковалева // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 2–6.

V.V. Dolgikh, E.E. Khramova, O.V. Kravtsova, E.I. Makeeva, L.N. Pygareva, A.V. Pogodina

### METFORMIN OF THERAPY OF THE ADIPOSIS IN GIRLS-ADOLESCENT AND MENSTRUAL CYCLE DISTURBANCES

Russian Academy of Medical Sciences Siberian Branch Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk

The article addresses the research on clinical-hormonal abnormalities suffered by teenage overweight girls of adiposis. , insulin resistance Metformin may be considered as the drug of choice for the pathogenetic treatment of the adiposis in girls-adolescent.

The best results happened to take place when the complex treatment of therapy and to prospects use of metformin.

**Key words:** girls, obesity, insulin resistance, menstrual cycle disturbances, Metformin.

**Адрес для переписки:** e-mail: clinica\_zam@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 613.2:616-092:616.13-004.6:616.2-008.331.1

Г.А. Екимовский<sup>1</sup>, М.Г. Смирнова<sup>2</sup>, Ю.И. Воронков<sup>3</sup>, Т.В. Екимовская<sup>4</sup>

### НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>НПО "Инновационные медицинские технологии", г. Дубна;

<sup>2</sup>НИИ Питания РАМН, г. Москва;

<sup>3</sup>ГНЦ Институт Медико-биологических проблем РАН, г. Москва;

<sup>4</sup>Федеральное Медико-биологическое агентство, г. Москва.

В обзоре рассматриваются некоторые патогенетические аспекты метаболического синдрома: инсулино-резистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия приводящая к развитию сахарного диабета 2 типа, ИБС и атеросклероза. Важную роль в метаболических расстройствах играет интраабдоминальная жировая ткань. Обсуждается возможная роль генетических факторов в развитии инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, патогенез, сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ожирение, атеросклероз.

В основе широко используемых критериев метаболического синдрома (МС) лежит определение Всемирной организации здравоохранения [3], согласно

которому МС включает инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию (ГИ), интолерантность к глюкозе, гипертензию, повышение концентрации

триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Позднее к этим признакам присоединили центральное ожирение. Международная диабетическая федерация в 2005 г. предложила свои критерии МС, которые в настоящее время получили распространение. Метаболический синдром стали понимать как форму ожирения, ассоциированную с повышенным риском диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Переходя к рассмотрению патогенеза МС, необходимо отметить, что согласно современным представлениям, объединяющая основа всех проявлений МС – это первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. ИР – это снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. До настоящего времени окончательно не изучены все возможные причины и механизмы развития ИР при абдоминальном ожирении, не все составляющие МС можно четко связать и объяснить инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия с одной стороны является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [6].

Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие ИР, показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы,  $\beta_3$ -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани) [6]. Замена пролина на аланин в гене PPAR повышает риск развития СД 2 типа. Показана связь полиморфизма PPRy с дислипидемией, ожирением, СД 2 типа и атеросклерозом. Мутации в генах, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы, могут вызвать гипогликемию новорожденных, что в свою очередь приводит к компенсаторной ГИ.

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической

нервной системы. Современные методы исследований – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволили разделить жировую ткань в абдоминальной области на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить и взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, ИР и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным КТ соответствующее площади 130 см<sup>2</sup>), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адрено-рецепторов (особенно  $\beta_3$ -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение. Висцерально-абдоминальному ожирению сопутствуют следующие гормональные нарушения: повышение содержания кортизола в крови, уровня инсулина и норадреналина, снижение соматотропного гормона, повышение уровня тестостерона и андростендиона у женщин, снижение уровня прогестерона и тестостерона у мужчин.

Показано, что гормональные нарушения в первую очередь способствуют отложению жира преимущественно в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений [4, 8].

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР играет сама висцеральная жировая ткань. Экспериментальные и клинические исследования с использованием клэмп-метода показали прямую зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью ИР. Высказано предположение, что в формировании ИР участвуют цитокины, продуцируемые жировой тканью.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие ИР на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии [6].

В свою очередь, ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую

ИР. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза-жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [6].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и ИР. Отмечают что, у 25 % лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить ИР [3].

К тому же известно, что избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т.е. к развитию ИР [6]. Гипертриглицеридемия, в особенности постпрандиальная, часто наблюдаемая у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы: иначе говоря, вызывает ИР [1]. Это далеко не полный перечень возможных механизмов развития ИР при абдоминально-висцеральном ожирении, что, несомненно, диктует необходимость дальнейших исследований в этой области.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются одним из основных факторов, ведущих к развитию СД 2 типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью [1]. Известно, что одними из важнейших последствий ИР являются гиперинсулинемия и гипергликемия. В условиях ИР происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При адекватной способности  $\beta$ -клеток реагировать на повышение глюкозы в крови компенсаторной ГИ сохраняется состояние нормогликемии. Однако постоянная стимуляция  $\beta$ -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, и воздействием повышенной концентрации СЖК на  $\beta$ -клетки (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа. При развитии СД 2 типа возникающая гипергликемия способствует дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической ИР.

Отмечено, что наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия. В целом дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется: повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, снижением уровня ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня апо-липопротеина В, увеличением соотношения ЛНП/ЛВП, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП.

В развитии артериальной гипертензии при синдроме ИР ведущее значение имеет комплексное влияние гиперинсулинемии и сопутствующих метаболических нарушений [1]. К основным механизмам воздействия хронической ГИ на артериальное давление относятся: блокирование трансмембранных ионообменных механизмов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы), что повышает содержание внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , уменьшая содержание  $\text{K}^+$ , что в свою очередь приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Хроническая ГИ повышает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в стенках сосудов; в то же время стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, влекущую за собой сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления; стимулирует активность симпатической нервной системы, что приводит к увеличению сосудистого тонуса; стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы. Все эти эффекты в совокупности способствуют повышению артериального давления [9, 10].

Кроме того, при синдроме ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке (оксид азота является мощным вазодилататором). Он оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся дисфункция эндотелия способствует ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов, что и подтверждено многочисленными исследованиями [4].

Таким образом, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при метаболическом синдроме самостоятельно или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое

воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний [7]. Новейшие исследования дают основание полагать, что рассинхронизация пищеварительной фазы к фазе физической активности может рассматриваться в качестве одного из основных патогенетических факторов метаболического синдрома [3].

Таким образом, в основе проявлений метаболического синдрома лежит первичная инсулинорезистентность, которой обычно способствует гиперинсулинемия, приводящая в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и системным проявлениям атеросклероза. Важную роль в метаболических расстройствах играет интраабдоминальная жировая ткань. Кроме того, высказано предположение, что рассинхронизация пищеварительной фазы к фазе физической активности может рассматриваться в качестве важного патогенетического фактора метаболического синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барановская В.В. Метаболический синдром: пособие для терапевтов и кардиологов / В.В. Барановская, С.А. Жижина, А.А. Зыкова. М.: РКИ Северпресс, 2005. 48 с.
2. Мычка В.Б. Метаболический синдром: современные подходы к лечению / В.Б. Мычка // Consilium medicum. 2006. Т. 8, № 9. С. 57–65.
3. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегия ее решения // Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением. Стамбул, 2006. 115 с.
4. Раков А.Л. Современная фармакотерапия метаболического синдрома / А.Л. Раков, А.В. Каришева. М.: МЦФЭР, 2007. 126 с.
5. Barbagallo M. Diabetes mellitus, hypertension and ageing: the ionic hypothesis of ageing and cardiovascular – metabolic diseases / M. Barbagallo // Diabetes Metab. 1997. Vol. 23. P. 281–294.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 393–403.
7. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. NY: Publ. Raven Press Ltd, 1995.
8. Muller D.C. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review / D.C. Muller // Semin Nephrol. 1996. Vol. 16. P. 289–298.
9. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of “syndrome X”/ L.M. Resnick // Am. J. Hypertens. 1993. № 6. P. 123S–134S.
10. Weglicki W.B. Role of free radicals and substance P in magnesium deficiency / W.B. Weglicki // Cardiovasc. Res. 1996. Vol. 31. P. 677–682.

G.A. Ekimovsky<sup>1</sup>, M.G. Smirnova<sup>2</sup>, Y.I. Voronkov<sup>3</sup>, T.V. Ekimovskaya<sup>4</sup>

#### SOME PATHOGENETIC FACTORS OF METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup>Scientific-production association « innovative medical technology», Dubna

<sup>2</sup>Institute of nutrition RAMS, Moscow

<sup>3</sup>Institute of biomedical problems RAS, Moscow

<sup>4</sup>Federal medical-biological agency RF, Moscow

Review deals with some aspects of metabolic syndrome pathogenesis: insulin resistans and accompanying system hyperinsulinemia which result in type 2 diabets, coronary artery disease and atheroscleroses. Intraabdominal fatty tissue plays significant role in metabolic disorders. Possible role of some genetic factors in insulin resistance development is being discussed.

**Key words:** metabolic syndrome, pathogenesis, diabetes mellitus type 2, hypertension, atherosclerosis

Адрес для переписки: e-mail: npoint@mail.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 616-056.52-053.2

Л.Г. Завьялова, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино, О.Н. Потеряева

#### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ АССОЦИИИ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ (ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск.

Целью исследования было изучение базальных уровней инсулина и глюкозы крови, распространенности инсулинорезистентности (ИР) и выявление ассоциации ИР с компонентами метаболического синдрома у подростков. Обследованы подростки 14–17 лет (667 чел.) г. Новосибирска. Распространенность ИР у подростков составила 11,8 %. У мальчиков ИР встречается чаще (13,4 %), чем у девочек (10,5 %). Распространенность гипергликемии на-