

Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома

С.А. Бутрова

ГУ Эндокринологический научный центр
РАМН, Москва

Метаболический синдром (МС) объединяет комплекс патогенетически связанных между собой гормональных и метаболических нарушений, ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Клиническое значение МС определяется его высокой распространённостью и тем, что его наличие сопровождается повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Исследования показали, что при МС риск ишемической болезни сердца и инсульта в три раза выше, чем без него [9].

Распространённость МС зависит от пола, возраста, этнической принадлежности и колеблется в довольно широком диапазоне: среди мужского населения – от 8 % в Индии до 25 % в США, женского – от 7 % во Франции до 46 % в Иране [5]. По результатам исследования INTERHEART, проведённого в 52 странах мира, МС (дефиниции АТР III) в среднем имеют 26 % взрослого населения планеты [11]. В странах южной Азии МС встречается в 2,5 раза чаще, чем в Европе. Очень высока его распространённость среди больных ожирением – из них 49 % имеют МС.

Основными симптомами и проявлениями МС являются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, провоспалительное и протромботическое состояние, ранний атеросклероз, микроальбуминурия. Метаболическому синдрому также часто сопутствуют нарушения пуринового обмена, стеатоз печени, синдром ночных апноэ, синдром поликистозных яичников. Каждая из составляющих метаболического синдрома является установленным самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска.

Ключевым звеном патогенеза МС является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Имеется немало доказательств того, что ИР и сопутствующая ГИ являются важнейшим звеном в механизмах развития сахарного диабета 2 типа. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия оказывают также как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов, способствуют развитию дислипидемии, ряда гормональных, метаболических, прокоагулянтных и провоспалительных нарушений, активации симпатoadреналовой системы, т. е. лежат в основе практически всех составляющих МС [6].

Причины ИР гетерогенны, и её реализация определяется взаимодействием ряда факторов: генетических, гормональных, возрастных и др. Су-

ществует немало доказательств того, что важнейшей определяющей развития и прогрессирования инсулинорезистентности является абдоминально-висцеральное ожирение [4].

Адиipoциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой липолитической активностью, обеспечивают массивное поступление свободных жирных кислот (СЖК) через систему воротной вены в печень. Это приводит к уменьшению связывания инсулина гепатоцитами, развитию инсулинорезистентности на уровне печени, торможению супрессивного действия инсулина на глюконеогенез, снижению метаболического клиренса инсулина печенью и развитию системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей развитию периферической инсулинорезистентности. Длительно существующая гиперинсулинемия способствует повышению активности симпатической нервной системы, увеличению объёма циркулирующей крови через усиление реабсорбции ионов натрия и воды в канальцах почек, вызывает вазоконстрикцию. Избыток СЖК нарушает инсулинзависимую утилизацию глюкозы мышечной тканью, усиливая периферическую инсулинорезистентность и создавая предпосылки для развития гипергликемии.

В печени СЖК являются субстратом для повышенного синтеза липопротеидов очень низкой плотности, богатых триглицеридами, приводя в условиях ИР и гиперинсулинемии к развитию атерогенной дислипидемии, характеризующейся гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, наличием легко окисляющихся мелких плотных частиц ЛПНП, а также постпрандиальной гиперлипидемией. Избыточная концентрация СЖК также оказывает прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы; стимулирует гликогенолиз в печени.

Гиперлипидемия, в особенности постпрандиальная, сопровождается эктопическим отложением липидов в мышцах, печени и поджелудочной железе, нарушая активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, и таким образом способствуя нарастанию инсулинорезистентности. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза.

Существенный вклад в развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и атерогенных нарушений привносит избыточная секреция висцеральными адипоцитами таких адипокинов, как ФНО- α , интерлейкин-6, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, резистин и сниженная секреция адипонектина, обладающего антиатерогенными и антидиабетическими свойствами.

В 2005 г. по инициативе Международной федерации диабета (IDF) были выдвинуты единые критерии диагностики метаболического синдрома. Принципиальным отличием от ранее применяемых дефиниций МС является утверждение абдоминального ожирения в качестве основного диагностического критерия и изменение параметров окружности талии для мужчин от 94 см и более и от 80 см и более для женщин у европеоидной расы с учётом этнической специфики при сочетании с любыми двумя из нижеследующих факторов:

- уровень триглицеридов от 1,7 ммоль/л и выше;
- ХС ЛПВП ниже 1,03 у мужчин и ниже 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение данного нарушения;
- АД от 130/85 мм рт. ст. и выше или гипотензивная терапия;
- глюкоза натощак в плазме от 5,6 ммоль/л и выше или ранее диагностированный СД 2 типа.



МЕТФОРМИН
Сиофор®

500/850

**Ключ
к решению**

**проблемы
инсулинорезистентности**



Рег. №: П № 013573.01-2002, П № 013574.01-2002

**ВАШ
ВЫБОР –
ЭФФЕКТИВНЫЙ
ПОДХОД
К ТЕРАПИИ**

Улучшает усвоение
глюкозы тканями за счет
повышения
чувствительности
к инсулину

Снижает продукцию
глюкозы печенью

Снижает риск развития
сердечно – сосудистых
заболеваний

М **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Предложенные диагностические критерии довольно просты и удобны для применения в клинической практике и, прежде всего, направлены на раннее выявление пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Своевременная диагностика МС и адекватные лечебные мероприятия на начальных этапах развития метаболического синдрома (до клинической манифестации его нарушений и связанных с ними осложнений) могут привести к обратному развитию или замедлению прогрессирования этих нарушений, что, естественно, должно благоприятно отразиться на прогнозе заболевания и жизни пациентов.

Известно, что развитие метаболического синдрома, как правило, происходит постепенно. Предполагается, что у генетически предрасположенных лиц вначале развивается абдоминально-висцеральное ожирение и/или инсулинорезистентность, а затем постепенно формируются метаболические нарушения, прогрессирующие со временем, особенно, при нарастании ожирения и усугубления инсулинорезистентности под воздействием таких факторов, как гиподинамия, высококалорийное питание с избыточным потреблением жиров, возраст и др. Поэтому чрезвычайно важно сразу после постановки диагноза МС и оценки степени индивидуального сердечно-сосудистого риска (включая курение) назначить лечение, направленное на достижение хорошего метаболического контроля, оптимального уровня АД, с целью предотвращения или замедления развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и их осложнений.

Модификация образа жизни (изменение характера и структуры питания, повышение физической активности, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) является основой лечения пациентов с метаболическим синдромом. Важное клиническое значение имеет тот факт, что изменение образа жизни – снижение массы тела, соблюдение антиатерогенной диеты и увеличение двигательной активности, как правило, приводят к положительным изменениям всех метаболических факторов риска. Такого эффекта можно добиться у пациентов на любой стадии развития заболевания и как следствие – замедления прогрессирования заболевания, отсрочки начала медикаментозной терапии или уменьшения доз и количества препаратов, применяемых для лечения отдельных составляющих МС. Подтверждением этому служат результаты по изучению эффективности уменьшения массы тела при изменении образа жизни в предупреждении развития СД 2, полученные в исследовании Diabetes Prevention Study, проведенном в Финляндии, и исследовании Diabetes Prevention Program, выполненного в США. В этих исследованиях показано, что снижение массы тела на 5–7 кг уменьшает на 58 % риск прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития СД 2 типа - у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [8, 10].

Рекомендации по модификации образа жизни включают низкокалорийное питание антиатерогенной направленности с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал. Содержание жира должно составлять не более 25 % от суточной калорийности рациона, в т. ч. насыщенных жиров – менее 7 %, полиненасыщенных – до 10 % и мононенасыщенных – менее 20 %, холестерина – 200–300 мг, клетчатки – 20–25 г/сут. При нарушениях углеводного обмена ограничивается приём простых углеводов и наполовину от привычного уменьшается потребление сложных. Рекомендуется снижение потребления соли до 5 г в день, а также отказ от вредных привычек, таких

как курение и злоупотребление алкоголем, т. е. формирование здорового образа жизни.

Рекомендуемое начальное снижение массы тела должно составлять не менее 10 % от исходной в течение года, поскольку только при таком уменьшении веса можно получить стойкое улучшение показателей факторов риска.

Соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни требует устойчивой мотивации и больших усилий со стороны пациентов; постоянного участия врачей, диетологов, психотерапевтов, методистов по физкультуре, что, как правило, трудно осуществить на практике. В реальной жизни только 5–7 % больных ожирением могут достичь устойчивого и длительного снижения массы тела. Большинство из них нуждаются в фармакотерапии ожирения. Однако в настоящее время зарегистрировано два препарата для лечения ожирения – орлистат и сибутрамин. Они могут применяться постоянно относительно короткий период времени – не более двух лет, а возможность повышения артериального давления на фоне лечения сибутрамином ограничивает его применение у данного контингента больных.

При недостаточной эффективности изменений образа жизни, а также больных с высоким суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений показано проведение медикаментозной коррекции имеющихся метаболических нарушений.

Важнейшей задачей фармакотерапии МС является снижение как краткосрочного, так и долгосрочного индивидуального сердечно-сосудистого риска. При обследовании пациентов необходимо учитывать факторы риска, не только объединённые рамками метаболического синдрома, но и такие, как возраст, пол, курение, уровень общего холестерина.

При коррекции атерогенной дислипидемии первичными целями терапии являются снижение триглицеридов, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП и достижение целевых уровней этих показателей. Препаратами первого ряда в лечении дислипидемии при МС в настоящее время являются статины, снижающие аполипопротеин В-содержащие липопротеиды и часто позволяющие достичь целевых уровней ХС ЛПНП и других липопротеидов, кроме ХС ЛПВП. Фибраты улучшают все компоненты атерогенной дислипидемии и снижают риск коронарной болезни сердца. В некоторых случаях возможно совместное назначение статинов с фибратами, однако при этом повышается риск нежелательных лекарственных реакций, в частности повышается риск миопатии. В качестве альтернативы фибратам могут быть предложены препараты омега-3-жирных кислот.

Гипотензивную терапию у пациентов с МС рекомендуется начинать при АД от 140/90 мм рт. ст. и выше, а у больных с установленным сахарным диабетом – при АД от 130/90 мм рт. ст. и выше. Большинство исследований показало, что польза от гипотензивной терапии, в сущности, не определяется типом используемого препарата, а зависит от снижения артериального давления как такового. В соответствии с рекомендациями по терапии и профилактике АГ возможно использование любого гипотензивного препарата из семи основных классов (диуретики, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, α -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты имидазолиновых рецепторов). Однако при выборе гипотензивных препаратов необходимо учитывать их метаболические эффекты (влияние на углеводный и липидный обмен), воздействие на чувствительность к инсулину, органопротективные эффекты. Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II все-таки более предпочтительны у пациентов с МС и СД 2 типа.

При манифестации СД 2 типа проводится терапия антидиабетическими препаратами, причём препаратом первого выбора, согласно рекомендациям IDF, является метформин. Грамотно подобранная терапия основных составляющих МС, базирующаяся на знании всех механизмов действия назначаемых препаратов, нередко помогает добиться улучшения и других нарушений, имеющих у больного с МС.

С прогрессированием заболевания для осуществления эффективного контроля всех факторов риска требуется применение нескольких препаратов; нередко возникает необходимость назначения препаратов не только для компенсации нарушенных показателей, но и для лечения развившихся осложнений или/и присоединившихся сопутствующих заболеваний. Это неизбежно ведёт к полипрагматии, нередко приводящей к лекарственным взаимодействиям, увеличению вероятности развития побочных эффектов, снижению комплаентности больных и повышению стоимости лечения. Более того, как свидетельствует анализ клинической практики, многие пациенты, несмотря на проводимое лечение, не могут достичь принятых целевых уровней показателей нарушенного метаболизма.

Реального же снижения сердечно-сосудистого риска можно добиться только при эффективном воздействии одновременно на все имеющиеся у пациентов факторы риска. Поэтому так привлекателен поиск единого препарата, воздействующего на весь комплекс нарушений, имеющийся у пациента

Информация о препарате	СИОФОР® (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия) Метформина гидрохлорид Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.	ее утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике. У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.
ПОКАЗАНИЯ Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь. Начинают с суточной дозы 1–2 таблетки Сиофор® 500 или 1 таблетки Сиофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем её увеличивают с интервалами в несколько дней (Сиофор® 500) или от нескольких дней до двух недель (Сиофор® 850) до обычной или более высокой суточной дозы – 3–6 таблеток Сиофор® 500 или 2–3 таблетки Сиофор® 850.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постпрандиальной (после приема пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии. Действие метформина основывается на следующих механизмах: снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и	Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

с МС, или применение комбинаций нескольких препаратов в одной таблетке, позволяющих тем самым одновременно воздействовать на несколько факторов риска. Все это позволило бы улучшить приверженность к лечению через упрощение лечебного режима и снижение стоимости лечения.

Патогенетическая терапия, т. е. воздействие на патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития заболевания, является наиболее рациональным подходом к лечению такого сложного заболевания, как МС. При таком подходе назначение патогенетически обоснованного препарата может устранить необходимость применения большого количества лекарств.

Исходя из определяющей роли инсулинорезистентности и сопутствующей ей гиперинсулинемии в развитии метаболического синдрома, обоснованно лечение пациентов с метаболическим синдромом препаратами, восстанавливающими нормальную чувствительность к инсулину печени, жировой и мышечной ткани. К таким препаратам относятся бигуаниды. В многочисленных исследованиях показано, что метформин – самый безопасный препарат из группы бигуанидов, что доказано как клиническими исследованиями, так и многолетним успешным применением в лечении больных сахарным диабетом.

Метформин (Сиофор, Berlin-Chemie, Германия) – антигипергликемический препарат, не обладающий гипогликемизирующим эффектом. Основным механизмом действия метформина является устранение ИР печени и периферических тканей к инсулину. В печени метформин подавляет процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также окисление свободных жирных кислот и липидов. В мышечной и жировой тканях метформин повышает связывание инсулина с рецепторами и активирует белки – переносчики глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови (снижение уровней триглицеридов и ХС ЛПНП) [7].

В различных исследованиях показано, что метформин оказывает положительное действие на систему гемостаза (снижение уровней ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда), функцию эндотелия [12]. Иначе говоря, наряду с антигипергликемическим препарат также обладает антиатерогенным действием. Такой широкий спектр воздействий препарата должен способствовать улучшению сердечно-сосудистого прогноза, что и было подтверждено исследованиями UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes). Применение метформина у больных с СД 2 типа с наличием сердечно-сосудистых факторов риска или с диагностированной ИБС (исследование PRESTO) снижало относительный риск развития инфаркта миокарда почти на 70 %. Важным свойством препарата является его тормозящее воздействие на всасывание глюкозы в кишечнике и слабое анорексигенное воздействие, поэтому на фоне применения метформина, как правило, наблюдается снижение массы тела или её стабилизация и уменьшение массы атерогенной висцеральной жировой ткани.

Позитивное влияние метформина на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено не только у больных с сахарным диабетом типа 2, но и у пациентов с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников. Исследования BIGPRO (BIGuanides and Prevention of the Risk of Obesity), включавшее больных с абдоминальным ожирением, показало, что применение

метформина сопровождалось более выраженным по сравнению с плацебо снижением массы тела, инсулина плазмы, общего холестерина и показателей фибринолиза (активатора плазминогена тканевого типа и фактора Виллебранда) [2]. Опубликованные данные по применению метформина у больных ожирением и у мужчин с артериальной гипертензией показали, что применение метформина сопровождалось снижением массы тела, уровня артериального давления, инсулина, триглицеридов и улучшением фибринолитической активности крови [3]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было выявлено прямое благоприятное действие метформина на микроциркуляцию и функцию эндотелия [1]. Сопоставление кардиопротективного эффекта метформина, гипотензивных и гиполипидемических препаратов показало практически сопоставимую степень снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Профилактическое воздействие метформина было доказано в исследовании DPP, проведенном в США. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточным весом на фоне применения метформина отмечалось снижение риска развития СД 2 типа на 31 % по сравнению с пациентами, не получавшими медикаментозной терапии. Более того, среди пациентов, включенных в исследование, 53 % имели метаболический синдром (критерии АТРШ), у 17 % диагноз метаболического синдрома был снят.

Вышеперечисленные свойства метформина, результаты по применению препарата в клинической практике позволяют предположить, что расширение показаний для назначения метформина и его использование у лиц, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (особенно у пациентов с МС), дают возможность снизить этот риск и таким образом оказать превентивное воздействие в отношении развития не только СД 2 типа, но и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Такой рациональный подход к терапии метаболического синдрома обеспечит реальное повышение эффективности лечения, снижение степени риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза жизни пациентов.

Литература

1. Chan N. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus // JAM Coll Cardiol 2001;38: 2131–2.
2. Charles M., Morange P. et al. Effects of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPROI Study // Diabet Care 1998; 21: 1967–72.
3. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes // Diabetes metabolism 2003; 6S53–6S61.
4. Despres J. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // Eur Heart J 2006; 8 (Suppl B): B–B12.
5. Ford E.S., Giles W.H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions // Diabetes Care 2003; 26: 75–81.
6. Haffner S. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and the treatment patterns // Am J Med 2006; 119(5 Suppl 1): S3–9.
7. Kirpichnicov D., McFarlane S. et al. Metformin: An Update // Ann Intern Med 2002;137: 25–33.
8. Knowler W., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N Engl J Med 2002; 346: 393–403.
9. McFarlane S., Banerji M., Sowers J. Insulin resistance and cardiovascular disease // J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 713–8.
10. Tuomilehto J., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N Engl J Med 2001; 344: 1343–1350.
11. Yusuf S., Hawken S., et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet, 2005;366(9497):1640–1649.
12. Wiernsperger N. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties Diabetes Technol // Therapeutics 2000; 2: 259–272.