

Влияние метформина на провоспалительные и прокоагулянтные нарушения у пациенток в постменопаузе с метаболическим синдромом

Берковская М.А., Бутрова С.А., Фадеев В.В.

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Целью исследования являлось изучение эффективности метформина в комбинации с модификацией образа жизни для коррекции прокоагулянтных и провоспалительных нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом в постменопаузе. Материалы и методы: в проспективное, открытое, рандомизированное исследование длительностью 12 месяцев было включено 58 женщин (возраст 55 [53; 56] лет; постменопауза длительностью 5 [4; 8] лет) с метаболическим синдромом (IDF, 2005). Участники исследования были рандомизированы на две группы – комбинированной (метформин в дозе 1 г в сутки + модификация образа жизни) (n=29) и немедикаментозной (контрольная группа) (n=29) терапии. Забор крови производился исходно и по завершении лечения для определения параметров свертывающей и противосвертывающей систем крови: протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, активностей факторов VII (FVII), VIII (FVIII), фактора Виллебранда (vWF), антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), протеин С-скрининг тест. Также проводилось определение концентраций фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и адипонектина в крови. Результаты: по завершению 1 года терапии в группе метформина отмечалось значимое снижение уровня СРБ с 4,98 [2,72; 11,95] до 2,56 [1,92; 6,76] мг/л ($p<0,0001$), улучшение фибринолиза (активность ИАП-1 в плазме крови снизилась с 21,1 [8,86; 33,59] до 9,5 [4,69; 16,14] Ед/мл ($p=0,0005$)), а также повышение концентрации адипонектина с 14,36 [7,71; 17,4] мкг/мл до 10,89 [6,84; 16,78] мкг/мл ($p=0,0013$). Данные изменения были независимы от улучшения чувствительности к инсулину (снижения индекса НОМА-IR) на фоне приема метформина. Также отмечалось умеренное снижение активности FVII, концентрации фибриногена в плазме крови и повышение активности антикоагулянтной системы протеина С, однако эти изменения оказались статистически незначимыми. В контрольной группе каких-либо значимых улучшений исследуемых параметров выявлено не было. Вывод: комбинированная терапия, включающая прием метформина, в отличие от немедикаментозного лечения, приводит к коррекции ассоциированных с метаболическим синдромом провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина) и недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1). *Ключевые слова:* метаболический синдром, постменопауза, прокоагулянтные и провоспалительные нарушения, метформин.

Resume. The aim of the study was to assess the effect of metformin plus lifestyle modification on procoagulant and proinflammatory state associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. Materials and methods: The 12-month prospective, open, randomized study included 58 postmenopausal women (age 55 [53; 56]; postmenopause 5 [4; 8] years) with metabolic syndrome (IDF, 2005). Participants were randomized into two groups receiving either metformin (1 g per day) plus lifestyle modification (n=29), or lifestyle modification alone (control group) (n=29). Blood tests were performed before and after the treatment period to evaluate parameters of coagulant and anticoagulant blood systems: prothrombin index, activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time, activities of factors VII (FVII), VIII (FVIII), von Willebrand factor (vWF), antithrombin III, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA) and screening test for the protein C pathway. Also we assessed fibrinogen, C-reactive protein (CRP) and adiponectin concentrations. Results: After one year of treatment in metformin group CRP level decreased significantly from 4,98 [2,72; 11,95] to 2,56 [1,92; 6,76] mg/l ($p<0,0001$), fibrinolysis improved (PAI-1 activity decreased from 21,1 [8,86; 33,59] to 9,5 [4,69; 16,14] U/ml ($p=0,0005$)) and adiponectin level increased from 10,89 [6,84; 16,78] to 14,36 [7,71; 17,4] mcg/ml ($p=0,0013$). All these changes were independent from improvements in insulin sensitivity (HOMA-IR reduction) as a result of metformin use. Also we observed moderate decreases in FVII activity, fibrinogen concentration and increase in protein C anticoagulant pathway, but these changes were not significant. In control group there were no any significant changes in observable parameters. Conclusion: Metformin plus lifestyle modification, in contrast to lifestyle modification alone, resulted in improvements of proinflammatory state (CRP and adiponectin levels) and impaired fibrinolysis (decreased PAI-1 activity), associated with metabolic syndrome. *Keywords:* metabolic syndrome, postmenopause, procoagulant and proinflammatory disorders, metformin.

Согласно современным эпидемиологическим данным, постменопаузальный период в жизни женщин ассоциирован с увеличением распространенности висцерального ожирения и метаболического синдрома (МС) [18]. Выраженный дефицит эстрогенов в менопаузе приводит к перераспределению жировой ткани в организме: отмечается преимущественно висцеральное накопление жира, независимое от возраста и общей массы жировой ткани в организме [20, 28].

Наряду с нарастанием распространенности висцерального ожирения, менопауза ассоциирована с повышением частоты основных кардиометаболических факторов риска: артериальной гипертензии [9], проатерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и различных нарушений углеводного обмена [6, 18]. Соответственно, в этом периоде происходит нарастание частоты МС, причем исследования указывают на независимую от возраста ассоциацию менопаузы с развитием МС [6, 18]. Учитывая вышесказанное, проблема МС и его осложнений среди женщин постменопаузального периода стоит особенно остро и требует углубленного изучения и разработки эффективных современных алгоритмов ранней диагностики и лечения данных нарушений и заболеваний.

Важными патогенетическими составляющими МС, помимо лежащих в его основе инсулинорезистентности и проатерогенных изменений липидного обмена, являются протромбогенные изменения гемостаза и фибринолиза, а также состояние хронического подострого системного воспаления, что в совокупности значительно увеличивает риск возникновения и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее значимым и распространенным прокоагулянтным нарушением в рамках МС является недостаточность фибринолиза, связанная с повышением концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) [5, 10]. ИАП-1 является одним из важнейших ингибиторов фибринолиза, который инактивирует тканевой активатор плазминогена (t-PA), и, таким образом, предотвращает лизис фибриновых нитей и растворение сгустка крови. Кроме того, в ряде научных работ продемонстрирована взаимосвязь МС и инсулинорезистентности с повышением уровней плазменных факторов свертывания (главным образом — VII, VIII, IX, X, XIII (фибрин-стабилизирующего фактора) и фактора Виллебранда), что ассоциировано с активацией внутреннего и внешнего каскадов коагуляции, нарушением эндотелиальной функции и ретракцией фибринового сгустка [2, 21, 26]. Дополнительным патогенетическим звеном протромбогенного состояния в рамках МС и инсулинорезистентности являются нарушения в работе естественных антикоагулянтных систем. С одной стороны, исследования свидетельствуют о повышении активности антитромбина III при наличии инсулинорезистентности и МС [9], что обусловлено компенсаторной активацией этого важнейшего антикоагулянта в условиях повышенного тромбогенного риска. С другой стороны, МС и менопауза могут

быть ассоциированы с недостаточностью другой важной антикоагулянтной системы — системы протеина С, что подтверждается в некоторых [2, 19, 23], однако не во всех исследованиях.

Основой терапии, направленной на предотвращение возникновения и развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний в группах высокого риска, являются мероприятия, приостанавливающие прогрессирование инсулинорезистентности и МС. Ведущее место среди фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, занимают бигуаниды (метформин). Учитывая широкий спектр фармакологических эффектов метформина, большой интерес представляет изучение эффективности его применения у пациентов с инсулинорезистентностью, МС и провоспалительными и протромбогенными сдвигами. Это предоставит возможность проведения необходимого комплекса терапевтических мероприятий с целью коррекции факторов общего кардиометаболического риска, предотвращения или максимально длительной отсрочки манифестации осложнений МС — СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний — у данной категории больных.

Цель исследования

Изучить эффективность различных терапевтических подходов — комбинированного с назначением метформина и немедикаментозного — для лечения метаболического синдрома в постменопаузе и коррекции ассоциированных с ним прокоагулянтных и провоспалительных нарушений.

Материалы и методы

Открытое, проспективное, рандомизированное исследование длительностью 12 месяцев проводилось на базе ФГУ «Эндокринологический научный центр» среди женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе.

Критерии включения:

- женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- постменопауза длительностью от 3 до 10 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) от 26 до 45;
- наличие МС по критериям IDF (2005 года).

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1, 2 типов;
- декомпенсированный гипотиреоз;
- ранее диагностированные врожденные или приобретенные коагулопатии;
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоэмболии;
- хирургическая менопауза;
- заместительная гормональная терапия эстрогенными или эстроген-гестагенными препаратами;
- курение более 10 сигарет в день.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, измерение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии (ОТ)), расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (m^2), измерение АД.

Забор образцов крови для лабораторных исследований проводился утром натощак после не менее 12 часов голодания.

Производилось определение глюкозы и липидного спектра крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов). С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением глюкозы натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы. Уровни липидов и глюкозы определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: глюкоза натощак 3,3–5,5 ммоль/л, глюкоза на 120-й минуте ОГТТ <7,8 ммоль/л, общий холестерин 3,3–5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,29–2,6 ммоль/л, ХС ЛПНП 0,0–3,37 ммоль/л, триглицериды 0,1–1,7 ммоль/л. При уровне гликемии натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при уровне глюкозы на 120-й точке ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л – нарушенная толерантность к глюкозе.

Определение уровня инсулина производилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys-2010 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Референсный интервал для данного показателя 2,3–26,4 Ед/л. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) – рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (мкЕд/л)/22,5.

Для исследования параметров рутинной коагулограммы полученная при центрифугировании образцов крови плазма анализировалась на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Производилось определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена (по Клауссу). Референсные интервалы для показателей коагулограммы: АЧТВ 28–40 сек, ПТИ 70–120%, ТВ 14–21 сек, фибриноген 2,0–4,0 г/л.

В качестве провоспалительных маркеров исследовались уровни фибриногена и С-реактивного белка (СРБ). Определение уровня высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) производилось твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария (референсный интервал 0,03–5,00 мг/л).

Исследование уровня адипонектина проводилось конкурентным иммуноферментным методом на анализаторе BioVendor фирмы BioVendor Inc., Чехия.

Определение активности факторов VII (FVII) и VIII (FVIII) проводилось одностадийным коагуляционным методом на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Определение ристоцитин кофакторной активности фактора Виллебранда (vWF) проводилось на оптическом агрегометре Chrono-Log, США.

При анализе системы фибринолиза проводилось определение активного антигена ингибитора ИАП-1 и активности t-РА. Анализ осуществлялся твердофазным иммуноферментным и иммунохромогенным методами. Регистрация результатов анализа проводилась при длине волны 460 нм на планшетном спектрофотометре Multiscan XL фирмы Thermo Electron Co, США.

В качестве показателей противосвертывающей системы плазмы определялись активности анти-тромбина III и антикоагулянтной системы протеина С. Активность анти-тромбина III определялась амидолитическим методом на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Определение активности антикоагулянтной системы протеина С осуществлялось с помощью протеин С-скрининг теста. Результаты определения активности системы протеина С по данному методу принято выражать в виде нормализованного отношения (НО). Анализ проводился на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США.

Референсные интервалы для показателей систем коагуляции и фибринолиза: FVII 70–120%, FVIII 50–150%, vWF 50–150%, активный антиген ИАП-1 – 1–7 Ед/мл, активность t-РА – менее 0,5 Ед/мл, анти-тромбин III 80–120%, система протеина С (нормализованное отношение) – 0,7–1,3.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни. Значимость изменений изучаемых непрерывных показателей в ходе терапии оценивалась с применением теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В исследование было включено 58 женщин в возрасте от 45 до 65 лет (55 [53; 56] лет) с МС в постменопаузе (длительность постменопаузы от 3 до 10 лет (5 [4; 8] лет). После первичного обследования по намеченному плану методом блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел пациентки были разделены на две группы – основную и контрольную. В контрольной группе (n=29) проводилась немедикаментозная терапия ожирения и МС: давались рекомендации по рациональному питанию с индиви-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациенток, включенных в исследование и прошедших его до конца				
Показатель	Основная группа (комбинированная терапия) (n=28)	Контрольная группа (немедикаментозная терапия) (n = 28)	U*	p*
Возраст, лет	55 [53; 56]	54 [52; 55]	358,0	0,3376
Длительность постменопаузы, лет	5 [3;8]	5 [4;9]	383,0	0,5677
Масса тела, кг	97,0 [84,7; 114,7]	94,0 [84,4; 107]	358,0	0,3376
ИМТ	37,1 [32,7; 41,7]	33,9 [31,2; 39,8]	246,5	0,2519
Окружность талии, см	113 [98; 120]	104 [98; 116]	357,0	0,3298
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 160]	140 [130; 140]	337,0	0,1984
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [85; 100]	90 [80; 90]	349,0	0,2718
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 [6,1; 7,3]	6,3 [5,9; 7,2]	346,0	0,2519
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,65 [3,75; 5,13]	4,1 [3,3; 4,7]	289,5	0,0626
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15[1,02; 1,51]	1,4 [1,21; 1,55]	338,5	0,2027
Триглицериды, ммоль/л	2,0 [1,4; 2,6]	1,7 [1,2; 2,1]	324,5	0,1362
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1 [5,8; 6,4]	5,9 [5,6; 6,2]	327,5	0,149
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	7,75 [5,75; 9,8]	6,8 [5,5; 8,1]	277,0	0,0396
Инсулин, Ед/л	18,1 [12,8; 26,6]	13,2 [9,4; 19,9]	329,0	0,1548
НОМА-IR	5,07 [3,11; 7,11]	3,45 [2,45; 4,83]	327,0	0,1466
АЛТ, Ед/л	33,0 [20,8; 43,4]	26,2 [19,5; 38,5]	356,5	0,3222
АСТ, Ед/л	23,5 [20,1; 37,6]	25,6 [19,8; 30,0]	391,5	0,6544

* – значения U и p для U-теста Манна-Уитни, выделены статистически значимые различия

дуальным расчетом целевой калорийности суточного рациона и содержания жира в нем, кроме того, рекомендовалось расширение аэробных физических нагрузок. В основной группе пациенток (n=29), наряду с аналогичной немедикаментозной терапией, назначался метформин (Сиофор®) с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды). Длительность лечения и наблюдения в обеих группах составила 1 год, по истечении которого было проведено повторное обследование пациенток и сравнительный анализ эффективности проводимой терапии.

Из 58 человек, включенных в исследование, полностью курс лечения завершили 56 женщин. Две пациентки (одна из основной группы и одна из контрольной) преждевременно выбыли из исследования по причине отказа от дальнейшего участия в нем. Подробная клинико-лабораторная характеристика пациенток, включенных во второй этап исследования и прошедших его до конца, представлена в таблице 1.

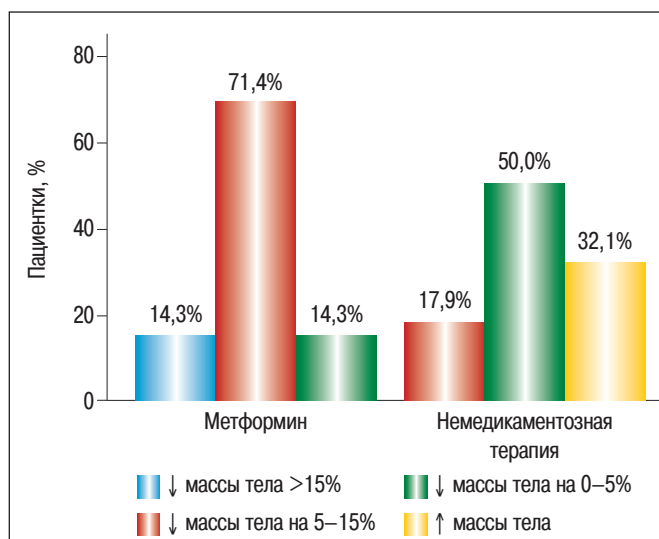


Рис. 1. Распределение пациенток по степени снижения массы тела в основной (n=28) и контрольной (n=28) терапевтических группах.

Динамика антропометрических показателей. По прошествии 1 года лечения в обеих терапевтических группах — основной и контрольной — наблюдалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ (табл. 2). Тем не менее, в группе комбинированной терапии, включавшей прием метформина (Сиофор®), отмечалась более выраженная динамика данных показателей. Так, в группе комбинированной терапии медиана снижения массы тела составила 9 кг (9,3%), ИМТ — 3,2 (8,6%), а ОТ — 10 см (8,8%). В группе немедикаментозной терапии соответствующие медианы составили 0,4 кг (0,43%), 0,2 (5,6%) и 0,5 см (0,48%). Основная и контрольная группа пациенток значительно различались по распределению женщин, достигших разной степени снижения массы тела (рис. 1). Так, в группе комбинированной терапии клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходной) достигли 24 пациентки (85,7%). Снижение массы тела более чем на 10% отмечалось у 8 женщин (28,6%), более чем на 15% — у 4 (14,3%). В группе немедикаментозной терапии клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходной) достигли 5 пациенток (17,9%).

Динамика лабораторных показателей. По истечении 12 месяцев терапии в группе с применением метформина (Сиофор®) было выявлено значимое улучшение целого ряда биохимических параметров (табл. 3). Наиболее значимые положительные изменения были выявлены со стороны показателей углеводного обмена: отмечалось значимое снижение гликемии натощак (на 9,8%) и на 120-й минуте ОГТТ (на 7,1%), концентрации инсулина в сыворотке крови (на 28,7%) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 37,7%).

Помимо улучшения параметров углеводного обмена, комбинированная терапия сопровождалась значимыми благоприятными изменениями со стороны липидного спектра крови: медиана уровня общего холестерина снизилась на 0,7 ммоль/л (10,4%; p=0,0158), ХС ЛПНП — на 0,85 ммоль/л (18,3%; p=0,0048), а триглицеридов — на 0,5 ммоль/л (25%; p=0,0056). Кроме

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей				
Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
В группе комбинированной терапии (n=28)				
Масса тела, кг	97,0 [84,7; 114,7]	93,5 [77,4; 101]	0,00	<0,0001
ИМТ	37,1 [32,7; 41,7]	34,0 [29,7; 38,1]	0,00	<0,0001
Окружность талии, см	113 [98; 120]	105 [93; 107]	0,00	<0,0001
В группе немедикаментозной терапии (n=28)				
Масса тела, кг	94,0 [84,4; 107]	92,5 [82,8; 107,7]	89,5	0,0168
ИМТ	33,9 [31,2; 39,8]	33,9 [31,2; 37,6]	94,5	0,0225
Окружность талии, см	104 [98; 116]	104 [94; 114]	62,0	0,013

* – значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей				
Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
В группе комбинированной терапии (n=28)				
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 [6,1; 7,3]	6,0 [5,4; 7,3]	80,5	0,0158
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,65 [3,75; 5,13]	3,8 [3,2; 4,8]	64,5	0,0048
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15 [1,02; 1,51]	1,32 [1,1; 1,6]	129,5	0,2426
Триглицериды, ммоль/л	2,0 [1,4; 2,6]	1,5 [1,1; 2,0]	66,5	0,0056
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1 [5,8; 6,4]	5,5 [5,2; 5,6]	15,5	<0,0001
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	7,75 [5,75; 9,8]	7,2 [6,3; 8,7]	14,5	0,0012
Инсулин, Ед/л	18,1 [12,8; 26,6]	12,9 [9,8; 20,9]	10,0	<0,0001
НОМА-IR	5,07 [3,11; 7,11]	3,16 [2,21; 4,44]	5,0	<0,0001
АЛТ, Ед/л	33,0 [20,8; 43,4]	20,7 [16,8; 25,8]	16,5	<0,0001
АСТ, Ед/л	23,5 [20,1; 37,6]	19,8 [17,8; 23,1]	28,0	0,0002
В группе немедикаментозной терапии (n=28)				
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 [5,9; 7,2]	6,0 [5,7; 7,1]	195,5	0,8644
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 [3,3; 4,7]	3,9 [3,5; 4,9]	144,5	0,4311
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,21; 1,55]	1,38 [1,2; 1,5]	97,5	0,0803
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,1]	1,5 [1,3; 2,0]	116,0	0,1307
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9 [5,6; 6,2]	5,8 [5,4; 6,3]	150,5	0,5255
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	6,8 [5,5; 8,1]	6,3 [5,9; 7,3]	89,5	0,3662
Инсулин, Ед/л	13,2 [9,4; 19,9]	15,4 [10,5; 18,7]	55,5	0,0008
НОМА-IR	3,45 [2,45; 4,83]	3,66 [2,69; 5,12]	85,0	0,0072
АЛТ, Ед/л	26,2 [19,5; 38,5]	25,9 [19,2; 38,2]	164,0	0,3745
АСТ, Ед/л	25,6 [19,8; 30,0]	25,8 [20,0; 30,8]	185,0	0,9234

* – значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

того, отмечалась тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП (медиана данного показателя повысилась на 0,17 ммоль/л (14,8%)), однако данное изменение оказалось статистически незначимым.

В отличие от основной терапевтической группы, в контрольной группе какие-либо положительные изменения указанных биохимических показателей отсутствовали, более того, через 12 месяцев немедикаментозного лечения отмечалось значимое повышение концентрации инсулина в сыворотке крови и показателя инсулинорезистентности НОМА-IR (табл. 3). Наглядно сравнительный анализ динамики лабораторных показателей в двух группах исследования представлен на рисунке 2.

Динамика уровня С-реактивного белка. В группе комбинированной терапии по истечении 12 месяцев лечения отмечалось значимое снижение концентрации СРБ (2,56 [1,92; 6,76] vs 4,98 [2,72; 11,95] мг/л, $p < 0,0001$), свидетельствующее об уменьшении выраженности системного воспаления (рис. 3). При проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей между снижением уровня СРБ в крови и изменением ан-

тропометрических параметров, а также улучшениями углеводного обмена выявлено не было.

В группе немедикаментозной терапии исходно уровень СРБ в сыворотке крови составил 3,74 [2,1; 5,9] мг/л, а через 12 месяцев лечения – 3,13 [2,45; 4,31] мг/л. Таким образом, медиана концентрации СРБ в крови снизилась на 16,3%, однако данное изменение было статистически незначимым ($p = 0,6832$) (рис. 3).

Динамика параметров коагулограммы. Значимых изменений АЧТВ, ТВ и уровня фибриногена по истечении 12 месяцев комбинированной терапии выявлено не было (табл. 4). Тем не менее, имела место тенденция к снижению концентрации фибриногена в плазме на 1,3% ($p = 0,294$), что может свидетельствовать о некотором снижении выраженности системного воспалительного процесса на фоне лечения. Также отмечалось значимое повышение протромбинового индекса ($p = 0,0019$), а также отрицательная корреляция изменения ПТИ с изменением концентрации С-реактивного белка ($r = -0,45$; $p = 0,0382$) (рис. 4).

В группе немедикаментозной терапии по завершении курса лечения не было выявлено значимой

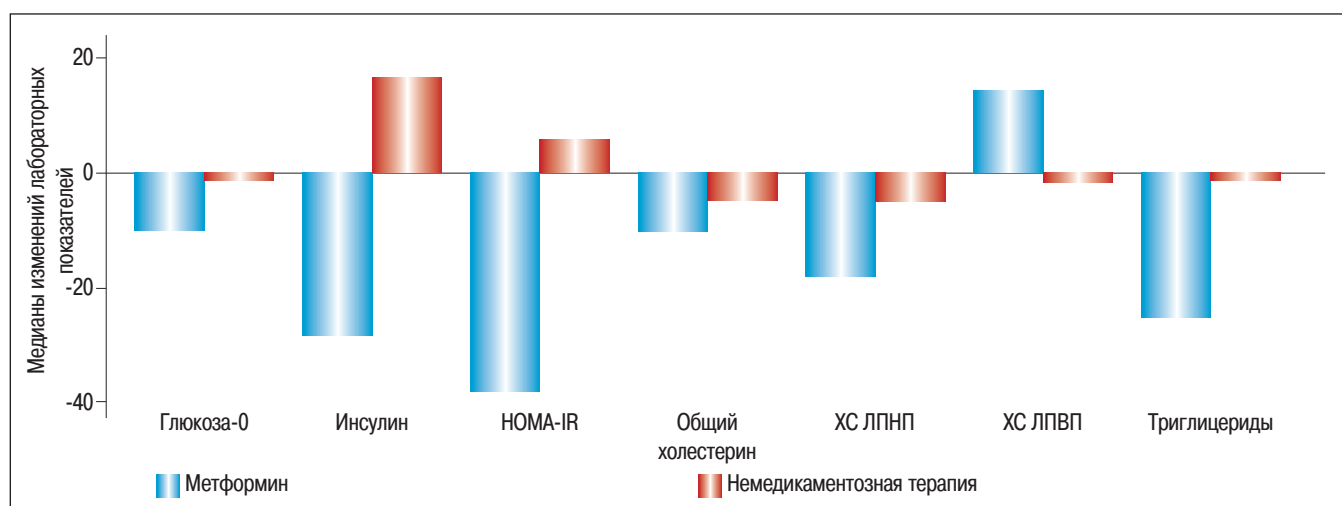


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей в основной (n=28) и контрольной (n=28) терапевтических группах.

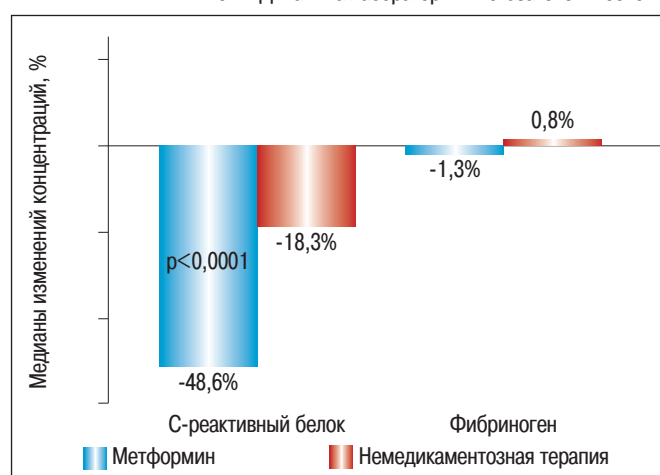


Рис. 3. Динамика уровней маркеров воспаления в основной (n=28) и контрольной (n=28) терапевтических группах.

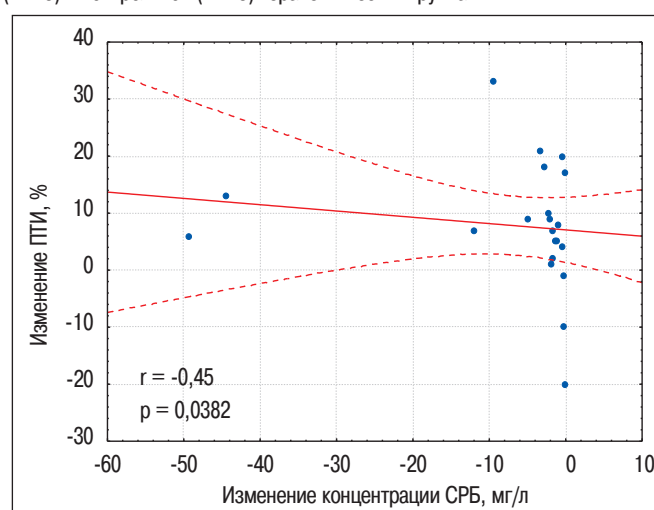


Рис. 4. Взаимосвязь изменений ПТИ и концентрации СРБ на фоне комбинированной терапии.

динамики со стороны параметров рутинной коагулограммы, а также концентрации маркера воспаления фибриногена (табл. 4).

Динамика параметров свертывающей и противосвертывающей систем крови. При анализе динамики прокоагулянтного состояния в группе комбинированной терапии был отмечен ряд позитивных изменений. Как видно из таблицы 5, наиболее значимые улучшения отмечались со стороны активности важнейшего ингибитора фибринолиза – **ИАП-1**. Терапия метформином (Сиофор®) в течение 12 месяцев привела к снижению медианы данного показателя на 11,6 Ед/мл

(55%) ($p=0,0005$), что свидетельствует о выраженном и значимом улучшении фибринолиза и, соответственно, снижении протромбогенного потенциала плазмы (рис. 5). Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 оказалось положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела ($r=0,50$; $p=0,0105$), ИМТ ($r=0,51$; $p=0,0084$) и ОТ ($r=0,52$; $p=0,0078$) и снижением концентрации СРБ ($r=0,48$; $p=0,0165$).

При динамическом исследовании активностей факторов коагуляции – FVII, FVIII и vWF – значи-

Динамика показателей коагулограммы				
Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
В группе комбинированной терапии (n=28)				
АЧТВ, сек	30,0 [28,3; 31,0]	31,0 [28,3; 34,0]	110,0	0,592
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	89,0 [84,0; 94,0]	95,5 [91,5; 101,0]	36,0	0,0019
Тромбиновое время (ТВ), сек	16,5 [15,8; 17,3]	16,8 [14,9; 17,1]	129,0	0,3674
Фибриноген, г/л	3,89 [3,35; 4,83]	3,84 [3,7; 4,1]	103,5	0,294
В группе немедикаментозной терапии (n=28)				
АЧТВ, сек	29,0 [28,0; 32,0]	30,0 [28,0; 32,0]	83,0	0,9133
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	91,0 [86,0; 97,0]	90,0 [86,0; 96,0]	158,0	0,9036
Тромбиновое время (ТВ), сек	17,0 [16,7; 17,3]	17,0 [16,5; 17,5]	109,5	0,386
Фибриноген, г/л	3,86 [3,44; 4,39]	3,88 [3,5; 4,5]	158,0	0,6567

* – значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

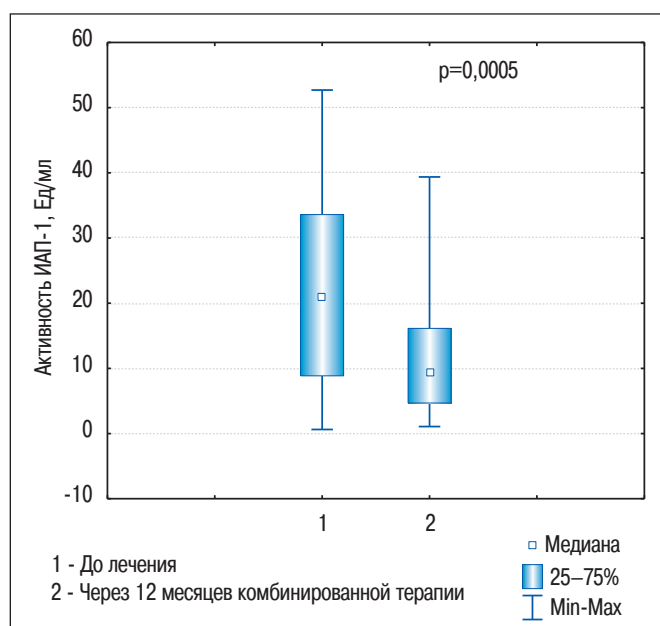


Рис. 5. Динамика активности ИАП-1 в плазме крови на фоне комбинированной терапии.

мых изменений по истечении 12 месяцев комбинированного лечения выявлено не было, однако имела место тенденция к снижению активности **FVII** (медиана активности **FVII** снизилась на 3,4%, $p=0,2414$). Проведенная комбинированная терапия также сопровождалась погранично значимым повышением активности антикоагулянтной **системы протеина С**: медиана активности данной системы повысилась на 6,2% ($p=0,0574$) (табл. 5, рис. 6). В отношении другого исследуемого нами антикоагулянта — **АТ III** — нами была выявлена тенденция к некоторому снижению его активности: медиана активности снизилась на 9,1% ($p=0,1124$).

В группе немедикаментозной терапии значимых положительных изменений со стороны активности **FVII**, параметров противосвертывающей системы (активностей **АТ III** и системы протеина С) и фибринолиза (активности ИАП-1) выявлено не было (табл. 5, рис. 6).

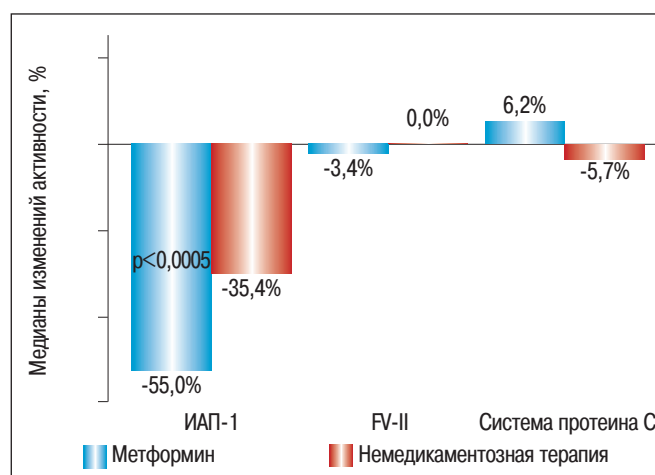


Рис. 6. Динамика параметров гемостаза в основной (n=28) и контрольной (n=28) терапевтических группах.

Отмечалась тенденция к снижению активности **ИАП-1** в плазме (медиана данного показателя уменьшилась на 6,7 Ед/мл (35,4%)), однако это изменение оказалось статистически незначимым ($p=0,1477$). Кроме того, в группе немедикаментозной терапии отмечалось значимое повышение активностей факторов свертывания **FVIII** и **vWF**, причем эти изменения (в особенности — активность **vWF**) превышали границы референсных интервалов для данных показателей (табл. 5).

Динамика уровня адипонектина. Через 12 месяцев лечения в группе комбинированной терапии было выявлено значимое повышение уровня адипонектинемии (14,36 [7,71; 17,4] мкг/мл vs 10,89 [6,84; 16,78] мкг/мл, $p=0,0013$); повышение медианы концентрации адипонектина составило 3,47 мкг/мл (31,9%). Изменение уровня адипонектина не зависело от снижения массы тела, ИМТ и ОТ, однако отрицательно коррелировало с изменением гликемии натощак ($r=-0,56$; $p=0,0239$), то есть отчасти было взаимосвязано с основным фармакологическим эффектом метформина — антигипергликемическим. В контрольной группе пациентов значимого изменения этого показателя отмечено не было.

Динамика показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови в группе комбинированной терапии (n=28)					Таблица 5
Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*	
В группе комбинированной терапии (n=28)					
Активность FVII, %	119,0 [109,0; 127,0]	115,0 [100,0; 121,0]	109,0	0,2414	
Активность FVIII, %	74,6 [60,1; 91,7]	91,0 [73,0; 106,0]	96,5	0,0758	
Активность vWF, %	112,0 [99,0; 142,0]	134,8 [97,5; 149,3]	130,0	0,8078	
ИАП-1 (активный антиген), Ед/мл	21,1 [8,86; 33,59]	9,5 [4,69; 16,14]	39,0	0,0005	
Активность t-PA, Ед/мл	0,09 [0,02; 0,15]	0,09 [0,03; 0,12]	176,0	0,7548	
Активность антитромбина III, %	99,6 [88,3; 109,0]	90,5 [88,6; 100,0]	113,0	0,1124	
Система протеина С (нормализованное отношение)	0,81 [0,68; 0,91]	0,86 [0,79; 1,0]	83,5	0,0574	
В группе немедикаментозной терапии (n=28)					
Активность FVII, %	121,0 [112,0; 132,0]	121,0 [112,0; 129,5]	61,0	0,7174	
Активность FVIII, %	74,6 [61,2; 86,2]	107,0 [84,6; 119,0]	1,0	0,0005	
Активность vWF, %	112,0 [97,0; 130,0]	129,5 [100,1; 183,5]	25,0	0,0262	
ИАП-1 (активный антиген), Ед/мл	18,9 [11,53; 31,96]	12,2 [5,32; 30,63]	40,0	0,1477	
Активность t-PA, Ед/мл	0,02 [0,0; 0,08]	0,08 [0,02; 0,13]	105,0	0,1218	
Активность антитромбина III, %	99,7 [89,8; 107,0]	94,0 [90,0; 103,0]	60,0	0,6791	
Система протеина С (нормализованное отношение)	0,88 [0,73; 0,97]	0,83 [0,7; 0,99]	56,0	0,8203	

* — значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Обсуждение результатов

Учитывая основополагающую роль ожирения в патогенезе МС и его последствий, всем пациенткам, включенным в исследование, настоятельно рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение массы тела. В результате в обеих терапевтических группах — основной и контрольной — по истечении 12 месяцев лечения было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Однако в группе комбинированной терапии (получающей метформин) снижение антропометрических показателей было более выраженным. Так, если в группе метформина клинически значимого ($\geq 5\%$) снижения массы тела достигли 85,7% женщин, то в группе немедикаментозной терапии — только 17,9%, а медиана снижения ОТ составила соответственно 10,0 и 0,5 см. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимо большей эффективности комбинированной терапии с назначением метформина (сиофора) для снижения массы тела и массы висцерального жира, по сравнению с немедикаментозным лечением. В какой-то степени это отражает литературные данные о влиянии метформина на массу и композиционный состав тела [1, 25], а также может быть следствием большей приверженности пациенток, получающих медикаментозное лечение, к соблюдению рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам.

Терапия метформином в сочетании с модификацией образа жизни, помимо снижения антропометрических показателей, привела к значимому улучшению целого ряда биохимических параметров. Наиболее значимые положительные изменения отмечались со стороны всех исследуемых показателей углеводного обмена — гликемии натощак и на 120-й минуте ОГТТ, концентрации инсулина и индекса НОМА-IR. Данные результаты достаточно ожидаемы, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина — улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии, снижение концентрации глюкозы в крови за счет повышения ее захвата инсулин-зависимыми тканями, подавления глюконеогенеза в печени и снижения всасывания глюкозы в кишечнике. Улучшение углеводного обмена у пациенток с МС в постменопаузе является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития у них СД2 и его осложнений. В литературе широко обсуждается применение метформина для профилактики развития СД2 у лиц высокого риска [11]. Самым масштабным из исследований, посвященных данному вопросу, является исследование DPP, которое показало, что метформин может рассматриваться как эффективный препарат для первичной профилактики СД2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточным весом [11]. Дополнительное подтверждение профилактической эффективности метформина в нашей работе представляет тот факт, что в группе немедикаментозной терапии по завершении исследования нами было выявлено значимое повышение концентрации инсулина в сыворотке крови и показателя инсулино-

резистентности НОМА-IR, что, по всей видимости, отражает прогрессирование инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в рамках МС.

Согласно данным литературы, метформин оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе способствует положительным изменениям липидного спектра крови [1, 3]. Так, по данным метаанализа 41 исследования длительностью не менее 6 недель, терапия метформином была ассоциирована со значительным снижением уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП; концентрация холестерина ЛПВП значимо не изменялась [27]. В нашем исследовании были получены результаты, согласующиеся с данными этого метаанализа. Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшениями липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ, а также улучшениями показателей углеводного обмена выявлено не было, то есть положительное воздействие метформина на липидный спектр крови не зависело от снижения массы тела и от основного фармакологического эффекта препарата.

В литературе имеются многочисленные данные, указывающие на положительное влияние снижения массы тела в отношении уменьшения выраженности ассоциированного с МС воспаления [14] и улучшения параметров гемостаза и фибринолиза [22]. Тем не менее, в нашей работе каких-либо значимых положительных изменений всех исследуемых параметров свертывающей и противосвертывающей систем крови, а также маркеров воспаления в группе немедикаментозной терапии получено не было, что, по всей видимости, можно объяснить недостаточным снижением массы тела в этой группе пациенток. Кроме того, в группе немедикаментозной терапии отмечалось значимое повышение активностей FVIII и vWF, что в совокупности может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования МС. В целом можно констатировать тот факт, что немедикаментозная терапия оказалась неэффективной в отношении коррекции выявленных у пациенток прокоагулянтных и провоспалительных нарушений, ассоциированных с МС.

В отличие от группы немедикаментозной терапии, в основной терапевтической группе с применением метформина нами были получены значимые положительные результаты, свидетельствующие об уменьшении выраженности прокоагулянтного и провоспалительного состояния на фоне 12-месячного лечения.

Из двух исследованных нами маркеров воспаления — фибриногена и СРБ — значимая положительная динамика отмечалась в отношении последнего: по истечении 12 месяцев приема метформина медиана концентрации СРБ снизилась на 2,42 мг/л (48,6%) ($p < 0,0001$). Этот результат подтверждает противовоспалительный эффект бигуанидов и согласуется с данными литературы, согласно которым лечение метформином у пациентов с МС с или без СД2 приводит к значимому снижению уровня СРБ [7]. Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей между снижением уровня

СРБ в крови и изменением антропометрических параметров и показателей углеводного обмена выявлено не было, то есть противовоспалительный эффект метформина не зависел от его основного фармакологического действия и снижения массы тела.

При динамическом исследовании параметров рутинной коагулограммы в группе комбинированной терапии единственным значимым изменением стало повышение ПТИ ($p=0,0019$). Следует, однако, учитывать, что данный показатель у всех пациенток, как исходно, так и после 1 года лечения, находился в пределах референсного интервала. В связи с этим можно предположить, что повышение ПТИ на фоне снижения массы тела и терапии метформином связано не столько с активацией внешнего пути свертывания, сколько с улучшением функционального состояния печени, учитывая, что протромбиновый тест напрямую отражает ее белковосинтетическую функцию (в том числе, синтез в ней витамин-К-зависимых факторов II, VII и X). Интерпретация же полученной нами отрицательной корреляции изменения ПТИ с изменением концентрации СРБ ($r=-0,45$; $p=0,0382$) может заключаться в том, что по мере снижения выраженности воспалительного процесса в печени на фоне лечения метформином улучшается ее белковосинтетическая функция, что приводит к повышению ПТИ, который при этом остается в пределах референсного интервала.

При углубленном изучении параметров свертывающей и противосвертывающей систем после лечения было выявлено, что наиболее значимые положительные изменения гемостаза в группе комбинированной терапии отмечались в отношении недостаточности фибринолиза. Терапия метформином привела к снижению медианы активности **ИАП-1** на 11,6 Ед/мл (55%, $p=0,0005$), что свидетельствует о выраженном и значимом улучшении фибринолиза. Эти результаты согласуются с данными литературы: так, значимое снижение антигена и активности **ИАП-1** было продемонстрировано на фоне терапии метформином пациентов с МС с/без СД2 в ряде рандомизированных контролируемых исследований последних лет [15, 24]. При этом, как и в нашей работе, данный эффект был независим от улучшения углеводного обмена на фоне приема метформина. Следует отметить, что нами была получена положительная ассоциация снижения активности **ИАП-1** с улучшением антропометрических параметров, то есть нормализация фибринолиза, произошедшая на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично была опосредована снижением массы жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани.

По данным Landin K. с соавт., метформин способен повышать активность t-РА, что также способствует активизации фибринолиза [17], однако в нашей работе значимой динамики данного показателя на фоне лечения выявлено не было.

В литературе имеются данные о том, что терапия метформином приводит к снижению активности ряда факторов плазменного гемостаза [8]. По истечении 12 месяцев комбинированного лечения нами не было выявлено значимых изменений активностей **FVIII**,

FVIII и **vWF**. Тем не менее, имела место тенденция к снижению активности **FVII**, что, возможно, отражает некоторое уменьшение чрезмерной активации внешнего пути коагуляции, имевшей место у пациенток с МС до начала терапии.

Проведенная комбинированная терапия также сопровождалась погранично значимым повышением активности антикоагулянтной **системы протеина С**. Этот факт свидетельствует о положительной тенденции в динамике функционирования противосвертывающей системы на фоне проводимого лечения. Возможно, что для достижения более значимого результата для данного показателя (так же как и для активности **FVII**), необходим более длительный период терапевтического вмешательства.

Данные литературы, посвященной изучению влияния терапии метформином на уровень протективного адипокина адипонектина, достаточно противоречивы. С одной стороны, ряд авторов указывают на отсутствие значимых изменений концентрации **адипонектина** в крови при лечении бигуанидами [12, 13]. Следует, однако, отметить, что в указанных исследованиях метформин назначался пациентам на относительно короткий срок (от четырех недель до трех месяцев), а в работе Eguchi K. с соавт., кроме того, – в достаточно небольшой дозе (500–750 мг в сутки) [12]. С другой стороны, в литературе имеются данные и о значимом положительном влиянии метформина на уровень адипонектинемии [4, 16]. В большинстве этих исследований период терапии метформином составляет не менее 6 месяцев (до четырех лет), а также назначается терапевтически эффективная доза препарата. Так, например, в работе Adamia N. с соавт. метформин в дозе от 1700 до 2500 мг в сутки назначался женщинам в постменопаузе с ожирением, инсулинорезистентностью и СД2. По истечении 6 месяцев терапии отмечалось значимое повышение уровня адипонектина в крови ($19,1 \pm 6,0$ vs. $16,1 \pm 3,9$ нг/мл, $p=0,008$), а также значимое снижение ИМТ ($35,9 \pm 1,9$ vs. $36,6 \pm 1,8$, $p=0,005$) и индекса инсулинорезистентности ($3,05 \pm 0,89$ vs. $3,96 \pm 0,70$, $p<0,001$). При этом повышение концентрации адипонектина было положительно ассоциировано со снижением ИМТ и показателя инсулинорезистентности [4]. В нашей работе по завершении комбинированной терапии, включавшей прием метформина, также было выявлено значимое повышение уровня адипонектинемии на 31,9%, которое не зависело от снижения массы тела, ИМТ и ОТ, однако отрицательно коррелировало с изменением гликемии натощак ($r=-0,56$; $p=0,0239$), то есть отчасти было взаимосвязано с основным фармакологическим эффектом метформина – антигипергликемическим.

Подводя итог проведенному анализу результатов терапии метформином и сравнительной оценке эффективности двух терапевтических подходов – комбинированного и немедикаментозного – можно сделать заключение о большей эффективности лечения, включающего назначение бигуанидов, для лечения МС и ассоциированных с ним провоспалительных и прокоагулянтных нарушений. Комбинированная тера-

пия с приемом метформина (Сиофор®) в дозе 2000 мг в сутки в течение длительного периода (1 год) является хорошо переносимой, безопасной, позволяет эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза МС — висцеральное ожирение и инсулинорезистентность — а также, в отличие от немедикаментозного лечения, способствует улучшению параметров липидного обмена, коррекции ассоциированных с МС провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина) и недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1). На фоне приема метформина также были отмечены положительные тенденции со стороны других выявленных прокоагулянтных нарушений (укорочение АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности FVII, недостаточность антикоагулянтной системы протеина С), которые, однако, не достигли статистической значимости. Возможно, что для достижения более значимых положительных изменений этих параметров необходимо проведение исследования с использованием большего объема выборки и более длительным периодом терапии. Тем не менее, результаты, продемонстрированные в группе комбинированной терапии по завершении лечения, указывают на значимое снижение тромбогенного потенциала плазмы и выраженности хронического системного воспаления, что, в совокупности со снижением массы тела, инсулинорезистентности

и улучшением показателей липидного обмена, способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза у женщин с МС в постменопаузе.

Выводы

1. Немедикаментозная терапия, включающая в себя рациональное гипокалорийное питание и мероприятия по модификации образа жизни, способствует статистически значимому снижению массы тела, однако является неэффективной для коррекции провоспалительных и прокоагулянтных сдвигов, имеющих место при МС в постменопаузе, и не позволяет предотвратить прогрессирование инсулинорезистентности и ассоциированных с ней нарушений.
2. Комбинированная терапия, включающая прием метформина, способствует более значимому снижению массы тела, по сравнению с немедикаментозной; позволяет более эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза МС — висцеральное ожирение и инсулинорезистентность — а также способствует улучшению параметров липидного обмена, коррекции ассоциированных с МС провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина) и недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1).

Литература

1. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Метформин — основа терапии пациентов с метаболическим синдромом // РМЖ. — 2006. — Т. 14 (26): 1905–11.
2. Берковская М.А., Бутрова С.А. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 3(24): 21–7.
3. Дедов И.И., Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 2. — Р. 19–24.
4. Adamia N., Virsaladze D., Charkviani N., Skhirtladze M., Khutsishvili M. Effect of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes // Georgian Med News. — 2007. — № (145). — Р. 52–5.
5. Bahia L., Aguiar L.G., Villela N., Bottino D., Godoy-Matos A.F., Geloneze B., Tambascia M., Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome // Clinics. — 2006. — № 61(5). — Р. 433–40.
6. Bos M.B., de Vries J.H., Wolffenduttel B.H., Verhagen H., Hillege J.L., Feskens E.J. [The prevalence of the metabolic syndrome in the Netherlands: increased risk of cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 in one quarter of persons under 60] // Ned Tijdschr Geneesk. — 2007. — № 151(43). — Р. 2382–8.
7. Bulcao C., Ribeiro-Filho F.F., Sañudo A., Roberta Ferreira S.G. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome // Am J Cardiovasc Drugs. — 2007. — № 7(3). — Р. 219–24.
8. Charles M.A., Morange P., Eschwège E., André P., Vague P., Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity // Diabetes Care. — 1998. — № 21(11). — Р. 1967–72.
9. Chu M.C., Cushman M., Solomon R., Lobo R.A. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers // Am J Obstet Gynecol. — 2008. — № 199(5). — Р. 526–7.
10. Dentali F., Romualdi E., Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis // Haematologica. — 2007. — № 92(3). — Р. 297–9.
11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N Engl J Med. — 2002. — № 346, 393–403.
12. Eguchi K., Tomizawa H., Ishikawa J., Hoshida S., Numao T., Fukuda T., Shimada K., Kario K. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes // Hypertens Res. — 2007. — № 30(1). — Р. 23–30.
13. Eriksson A., Attvall S., Bonnier M., Eriksson J.W., Rosander B., Karlsson F.A. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes // Diabetes Obes Metab. — 2007. — № 9(4). — Р. 483–9.
14. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial // JAMA. — 2003. — № 289. — Р. 1799–804.
15. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // Diabetes Metab. — 2003. — № 29(4 Pt 2). — Р. 6S44–52.
16. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M., Marcos M.V., de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity // J Pediatr. — 2010. — № 156(1). — Р. 98–102.e1.
17. Landin K., Tengborn L., Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors // J Intern Med. — 1991. — № 229(2). — Р. 181–7.
18. López Suárez A., Elvira González J., Beltrán Robles M., Alwakil M., Saucedo J.M., Bascuñana Quirell A., Barón Ramos M.A., Fernández Palacín F. [Prevalence of obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome in over 50-year-olds in Sanlúcar de Barrameda, Spain] // Rev Esp Cardiol. — 2008. — № 61(11). — Р. 1150–8.
19. Marcucci R., Abbate R., Fedi S., Gori A.M., Brunelli T., Bruni V., Bucciattini S., Micheli S., Pepe G., Prisco D., Gensini G.F. Acquired activated protein C resistance in postmenopausal women is dependent on factor VIII:c levels // Am J Clin Pathol. — 1999. — № 111(6). — Р. 769–72.
20. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study // Ann Intern Med. — 1995. — № 123(9). — Р. 673–5.
21. Ragab A., Abousamra N.K., Higazy A., Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome // Lab Hematol. — 2008. — № 14(1). — Р. 1–6.
22. Rissanen P., Vahtera E., Krusius T., Uusitupa M., Rissanen A. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women // Int J Obes Relat Metab Disord. — 2001. — № 25(2). — Р. 212–8.
23. Stachowiak G., Połać I., Woźniak P., Pertyński T., Pawłowicz P., Jedrzejczyk S., Makula A. [Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and

- postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy] // *Ginekol Pol.* – 2000. – № 71(9). – P. 1110–4.
24. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type II diabetes // *Curr Diab Rep.* – 2006. – № 6. – P. 47–54.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – № 352(9131). – P. 854–65.
26. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men // *Atherosclerosis.* – 2005. – № 181(1). – P. 101–8.
27. Wulffélé M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Intern Med.* – 2004. – № 256(1). – P. 1–14.
28. Zamboni M., Armellini F., Milani M.P., De Marchi M., Todesco T., Robbi R., Bergamo-Andreis I.A., Bosello O. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1992. – № 16(7). – P. 495–504.

Берковская М.А.	к.м.н., врач, ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: abaita@rambler.ru
Бутрова С.А.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Фадеев В.В.	д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва

метформин

Сиофор®

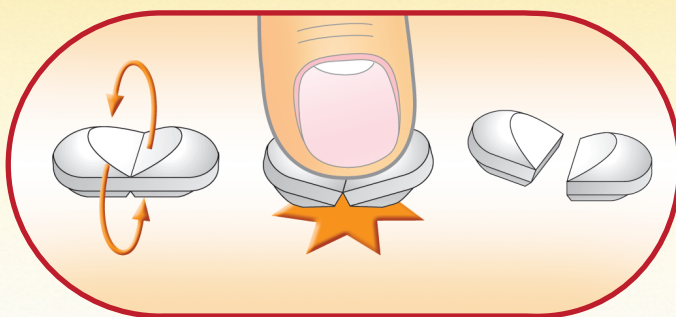


500 • 850 • 1000

КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Повышает чувствительность тканей к инсулину
- Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
- Снижает продукцию глюкозы печенью

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**