

Возможности использования производных бигуанидов на ранних этапах развития синдрома инсулинорезистентности

Е.И. Красильникова^{1,2}, А.А. Быстрова^{1,2}, В.В. Агеева¹, И.А. Рюмина¹,
В.Л. Степанова², М.А. Чилашвили¹, О.А. Беркович¹, А.Р. Волкова¹,
Е.Н. Остроухова¹, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Быстрова А.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Агеева В.В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Рюмина И.А. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Степанова В.Л. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Чилашвили М.А. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Волкова А.Р. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Остроухова Е.Н. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Шляхто Е.В. — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии.

Контактная информация: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Красильникова Елена Ивановна).

Резюме

Цель исследования — изучить показатели липидного и углеводного метаболизма у больных ожирением с учетом его типа и степени и оценить влияние терапии производными бигуанидов. **Результаты.** Установлено, что у пациентов с туловищным типом ожирения имеются более выраженные изменения липидного спектра крови, носящие атерогенный характер, повышен уровень неэстерифицированных жирных кислот и в большей степени снижена чувствительность тканей к инсулину, чем у больных с глутеофemorальным типом ожирения. При наличии туловищного (но не глутеофemorального) ожирения отклонения изученных показателей липидограммы у больных без диабета и с сахарным диабетом тип 2 существенно не различались. Лечение производными бигуанидов — метформином — больных туловищным ожирением, не страдающих сахарным диабетом тип 2, привело к снижению массы тела, уменьшению соотношения окружности талии к окружности бедер, снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а также способствовало значительному улучшению показателей липидограммы. **Вывод.** У больных туловищным ожирением целесообразно рано начинать применение производных бигуанидов — на стадии, предшествующей развитию полного метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, бигуаниды.

Administration of biguanide derivatives at early stages of insulin resistance syndrome

E.I. Krasilnikova^{1,2}, A.A. Bystrova^{1,2}, V.V. Ageeva¹, I.A. Rumina¹,
V.L. Stepanova¹, M.A. Chilashvili¹, O.A. Berkovich¹, A.R. Volkova¹,
E.N. Ostroukhova¹, E.V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Krasilnikova Elena, MD, PhD, Professor at the Faculty Therapy Department at Pavlov St Petersburg State Medical University).

Abstract

Objective. To study lipid and carbohydrate metabolism in patients with different types and degree of obesity. **Results.** Patients with abdominal obesity have more severe atherogenic lipid abnormalities, higher levels of nonesterified fatty acids and decreased tissue insulin sensitivity than patients with gluteofemoral obesity. Lipid parameters did not differ in obese patients with type 2 diabetes and obese non-diabetic patients. Treatment with metformin resulted in weight loss, decrease of waist-to-hip ratio, insulin resistance and hyperinsulinemia, and improvement of lipid profile in non-diabetic patients

with abdominal obesity. **Conclusion.** Our findings show that in patients with abdominal obesity biguanides should be recommended at the stage preceding the development of full metabolic syndrome.

Key words: obesity, insulin resistance, dyslipidemia, biguanides.

Статья поступила в редакцию: 25.01.11. и принята к печати: 25.02.11.

Введение

Ожирение является самым частым заболеванием, встречающимся у человека. Результаты крупных эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют о значительном росте распространенности ожирения в последние годы, что делает эту проблему одной из важнейших в медицине [1–3]. Ожирение опасно прежде всего заболеваниями, которые оно индуцирует, а в дальнейшем способствует их прогрессированию. К ним, прежде всего, относятся артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета (СД), и ускоренное развитие атеросклероза. Кроме того, показано, что у больных ожирением значительно чаще, чем у лиц с нормальной массой тела, развивается желчнокаменная болезнь и некоторые формы рака, в частности рак молочной железы и рак желчного пузыря [4–6]. Больные ожирением более подвержены инфекционным и аутоиммунным заболеваниям.

В последние годы сформировалось целое направление, изучающее такое клиническое понятие, как метаболический сердечно-сосудистый синдром (синдром инсулинорезистентности [ИР]) [7–10]. При этом всеми без исключения учеными признается факт, что именно туловищный тип ожирения является первым и самым главным компонентом данного синдрома [11–12]. До появления первых клинических признаков заболеваний, входящих в понятие синдрома ИР, обнаруживаются метаболические изменения, способствующие их развитию [1–2, 8, 13–16]. Прежде всего к ним относят снижение чувствительности тканей к инсулину, гиперинсулинемию и дислипидемию, своевременное выявление и коррекция которых позволяют предупредить или по крайней мере существенно отодвинуть сроки возникновения заболеваний, входящих в понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Наиболее перспективными с этих позиций представляются производные бигуанидов, которые существенно улучшают чувствительность тканей к инсулину, способствуют снижению массы тела и обладают гиполипидемическим действием [17]. В связи с этим проведение исследований, оценивающих возможности использования производных бигуанидов на ранних этапах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома, представляется весьма актуальным.

Материалы и методы

Обследовано 213 больных, из них 59 больных (10 мужчин и 49 женщин), страдающих ожирением без указаний на наличие СД, и 154 пациента с туловищным ожирением и СД тип 2. Средний возраст от 35 до 69 лет (средний возраст $55,7 \pm 3,9$ года). Определялся индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Для определения типа ожире-

ния измеряли окружность талии (ОТ): значения более или равные 94 см у мужчин и 80 см у женщин трактовались как туловищное ожирение. Рассчитывалось соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ). Уровень глюкозы в крови определяли глюкозопероксидазным методом натощак, а также на фоне проведения стандартного глюкозотолерантного теста (ГТТ). Рассчитывали показатель «площадь под кривой глюкозы» (ППКГ = $30 \times (\text{ГЛ}0 + \text{ГЛ}30 + \text{ГЛ}60 + \text{ГЛ}90 + \text{ГЛ}120)$). Уровень инсулина определяли иммуноферментным методом натощак и на фоне проведения ГТТ. Рассчитывали показатель «площадь под кривой инсулина» (ППКИ) (ППКИ = $30 \times (\text{ИН}0 + \text{ИН}30 + \text{ИН}60 + \text{ИН}90 + \text{ИН}120)$). Рассчитывали показатель ИР методом НОМА [ИР = $\text{инсулин (натощак)} \times \text{глюкоза (натощак)} / 25$]. Показатели липидного спектра крови определяли стандартными методами. 18 больным туловищным ожирением, помимо диеты (1200 ккал), был назначен метформин (Сиофор, «Берлин-Хеми») в суточной дозе 1,5 г. Эти больные были обследованы повторно спустя 3 месяца. Производные бигуанидов назначались с учетом противопоказаний к их применению. 12 больным туловищным ожирением проводилось лечение только диетой (1200 ккал). Показатели липидного спектра больных ожирением, не страдающих СД, сравнивались с показателями больных (154 обследованных) туловищным ожирением, страдающих СД тип 2. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Результаты и их обсуждение

Проведенное обследование 59 больных ожирением показало, что у всех больных в отсутствие клинических проявлений атеросклероза и указаний в анамнезе на наличие СД имелись метаболические нарушения, заключавшиеся в наличии ИР, гиперинсулинемии, гипергликемии (в ответ на нагрузку глюкозой) и нарушений липидного спектра сыворотки крови (табл. 1, 2). При этом выраженность и характер выявленных изменений в существенной мере зависели от типа и степени ожирения. Так, наличие ИР и сопутствующей гиперинсулинемии было присуще всем больным ожирением независимо от его типа, однако степень ИР и гиперинсулинемии были достоверно выше у больных туловищным типом ожирения по сравнению с больными глютеофеморальным ожирением (табл. 1).

Механизмы возникновения ИР обсуждаются в многочисленных исследованиях [18–19]. Значительная роль отводится генетическим дефектам, в основном локализованным на пострецепторном уровне и проявляющимся нарушениями окислительной и неокислительной утилизации глюкозы [20]. Проведенная оценка наследственного анамнеза позволяет заключить, что именно у больных туловищным ожирением отмечены указания на отягощенную наследственность по СД тип 2 (более чем в 5 раз), АГ (в 1,8 раза) и ишемической болезни сердца

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, «ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ ИНСУЛИНА»,
«ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ ГЛЮКОЗЫ», УРОВЕНЬ НЕЭСТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ СЫВОРОТКИ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

Группы обследованных	Показатели			
	ИР	ППКИ, МкЕд х мин/мл	ППКГ, ммоль х мин/л	НЭЖК, мкмоль/л
1 — больные туловищным ожирением, n = 34	4,71 ± 0,60*	1135,177 ± 983,63*	1311,41 ± 39,99*	382,35 ± 22,99*
2 — больные глутеофеморальным ожирением, n = 25	2,60 ± 0,45*	7378,32 ± 616,87*	1177,68 ± 63,65*	216,54 ± 15,87
3 — лица контрольной группы, n = 25	1,44 ± 0,26	3226,00 ± 334,74	950,75 ± 39,94	189,42 ± 14,06
p 1, 2	< 0,0001	< 0,05	< 0,005	< 0,05

Примечание: ИР — индекс инсулинорезистентности; ППКИ — «площадь под кривой инсулина»; ППКГ — «площадь под кривой глюкозы»; НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты; * — достоверность различий с показателями лиц контрольной группы (p = 0,05).

Таблица 2

ЧАСТОТА НАЛИЧИЯ УКАЗАНИЙ НА ОТЯГОЩЕННУЮ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

Тип ожирения	Отягощенная наследственность, %			
	Ожирение	АГ	СД 2 типа	ИБС
Туловищный	62,5	50	22	21,62
Глутеофеморальный	43	28	4	4,5

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

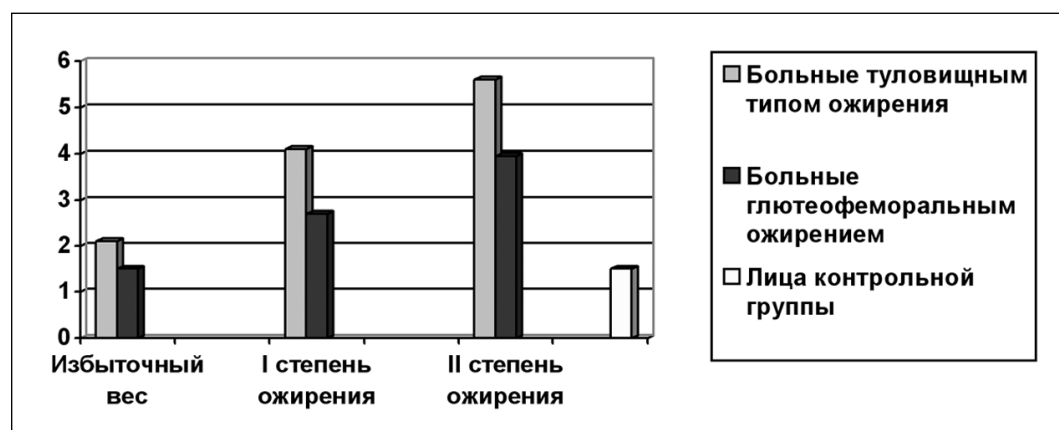
Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

Группы обследо- ванных больных	Липидный спектр сыворотки крови, ммоль/л				КА
	ХС	ТГ	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	
1	4,55 ± 0,17	1,33 ± 0,10	1,15 ± 0,06*	3,14 ± 0,14	4,70 ± 0,50
2	6,29 ± 0,26*	2,24 ± 0,15*	1,09 ± 0,06*	4,76 ± 0,26*	5,34 ± 0,55*
3	5,80 ± 0,10*	2,61 ± 0,10*	1,30 ± 0,01	3,41 ± 0,10	3,91 ± 0,10*
4	4,93 ± 0,22	1,29 ± 0,13	1,33 ± 0,05	3,33 ± 0,16	3,00 ± 0,10
p 1, 2	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001
p 1, 3	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; 1 — пациенты с глутеофеморальным ожирением; 2 — пациенты с туловищным ожирением; 3 — пациенты с туловищным ожирением и сахарным диабетом тип 2; 4 — показатели лиц контрольной группы; * — достоверность отличий (p < 0,05) от показателей лиц контрольной группы.

Рисунок 1. Показатель инсулинорезистентности у пациентов с различными типами ожирения в зависимости от его степени



Примечание: ИР — инсулинорезистентность.

(ИБС) (в 4,8 раза) по сравнению с больными глютеофеморальным ожирением (табл. 2).

Наличие ИР, обнаруженной в настоящем исследовании у всех больных ожирением, а также повышение ее выраженности с увеличением степени ожирения (рис. 1) позволяют предположить, что само наличие ожирения и его степень являются факторами, способствующими развитию ИР. Достоверно более высокий уровень показателя ИР у больных туловищным ожирением по сравнению с больными глютеофеморальным ожирением, вероятно, можно объяснить выявленным у них значительным повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) плазмы крови как по сравнению с лицами контрольной группы (в 2 раза), так и с больными глютеофеморальным ожирением (более чем в 1,5 раза) (табл. 3). Известно, что увеличение уровня НЭЖК может приводить или утяжелять развитие ИР несколькими путями: во-первых, повышенный уровень НЭЖК ингибирует транспорт глюкозы в клетку, во-вторых, ингибирует мышечную гликогенсинтазу и, в-третьих, увеличивает продукцию глюкозы печенью [21–23]. Кроме того, НЭЖК способны стимулировать секрецию инсулина у лиц без СД, что по механизму «down-регуляции» способствует снижению аффинности инсулина к рецептору [21].

Таким образом, наличие ИР у больных ожирением, по-видимому, определяется несколькими факторами: прежде всего это генетический компонент, наличие и степень ожирения, туловищный тип ожирения, характеризующийся повышенным уровнем атерогенных фракций липидов и НЭЖК. Согласно имеющимся данным, при развитии ИР количество инсулина, необходимого для утилизации глюкозы, возрастает, что проявляется компенсаторной гиперинсулинемией [24]. Полученные данные свидетельствуют, что у больных ожирением еще до появления клинических признаков СД имеет место ИР, выраженность которой зависит прежде всего от степени и типа ожирения. Увеличение уровня НЭЖК у пациентов с туловищным ожирением может являться крайне неблагоприятным дополнительным фактором, приводящим впоследствии к усугублению нарушений толерантности к глюкозе, увеличивая степень ИР и приводя за счет феномена липотоксичности к повреждению β -клеток поджелудочной железы. В связи с этим использование в лечении препаратов, позволяющих уменьшить выраженность ИР, а также затормозить процессы липолиза, приводящие к гиперпродукции адипоцитами НЭЖК, представляется весьма перспективным.

Как уже было указано выше, у всех обследованных больных ожирением независимо от его степени и типа отсутствовали клинические проявления атеросклероза. В то же время дислипидемия, носящая атерогенный характер, была обнаружена у 100 % больных туловищным ожирением (табл. 2), что является важнейшим фактором риска развития атеросклероза [25]. Напротив, у больных глютеофеморальным ожирением уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), не отличались от нормы, однако при этом у 84 % больных имелось достоверное уменьшение уровня ХС липопротеидов высокой плот-

ности (ХС-ЛПВП). Следует отметить, что показатели липидного спектра у больных туловищным ожирением без СД и у больных СД тип 2 существенно не различались (табл. 3).

Выявленные достоверно более высокие уровни атерогенных фракций липидов у больных туловищным ожирением не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и больными глютеофеморальным ожирением подтверждают имеющиеся данные литературы [6, 24–25]. При этом не обнаружено существенных различий показателей липидного спектра крови в зависимости от степени ожирения и выраженности нарушений толерантности к глюкозе. У обследованных больных имелось существенное повышение уровня как ХС, так и ТГ сыворотки крови, в то время как в большинстве имеющихся исследований подчеркивается, что для больных ожирением характерно увеличение только уровня ТГ крови. Выявленное повышение уровня ХС, вероятно, может быть связано со стимулирующим влиянием гиперинсулинемии на синтез ХС в печени. В то же время нет единой точки зрения о механизмах повышения уровня ТГ в сыворотке крови у больных ожирением. В проведенном исследовании выявлены выраженные положительные корреляционные связи между уровнем ТГ и НЭЖК в плазме крови ($r = 0,61$; $p < 0,01$). В отношении глюкозы эти связи менее значимы, что, вероятно, объясняется умеренными нарушениями толерантности к глюкозе у обследованных больных.

Таким образом, складывается впечатление, что повышение уровня НЭЖК и глюкозы крови являются важными механизмами, приводящими к избыточной продукции ТГ в печени. В свою очередь избыточное поступление НЭЖК и глюкозы в печень объясняется имеющейся у больных туловищным ожирением ИР, обуславливающей неспособность инсулина оказывать антилиполитическое действие на висцеральные адипоциты, а также в нужной степени утилизировать глюкозу в печени, приводя тем самым к расходованию глюкозы на ресинтез ТГ. Наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем ТГ, НЭЖК в крови и показателем ИР ($r = 0,44$; $p = 0,005$; $r = 0,89$; $p = 0,001$) подтверждает эти представления [24–25]. В настоящем исследовании была выявлена тесная взаимосвязь между повышенным уровнем ТГ крови и гиперинсулинемией ($r = 0,45$; $p = 0,001$). Но, вероятно, все-таки именно ИР является ведущей (первичной), а связь между гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией является вторичной. Еще одним механизмом, ответственным за повышение уровня ТГ у больных ожирением, является снижение их клиренса, которое может быть обусловлено рядом причин, прежде всего недостаточной активностью липопротеиновой липазы (ЛПЛ), что может быть следствием как генетического дефекта, так и наличия ИР, опосредующей неспособность инсулина активировать ЛПЛ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ожирением, особенно при туловищном типе ожирения, еще до возникновения клинических проявлений атеросклероза имеются выраженные дислипидемические нарушения, проявляющиеся повышением

уровня атерогенных фракций липидов и снижением уровня ЛПВП, что, безусловно, является фактором, способствующим развитию атеросклероза.

Таким образом, у больных ожирением еще до появления клинических признаков таких грозных заболеваний, как СД тип 2 и атеросклероз, имеются метаболические изменения, свидетельствующие о нарушениях как углеводного, так и липидного метаболизма. При этом показатели липидного спектра сыворотки крови больных туловищным ожирением без СД аналогичны показателям больных, страдающих туловищным ожирением и СД тип 2. Выявленные изменения сочетаются и, по-видимому, тесно связаны с наличием ИР. В настоящее время широко обсуждается направленность этих связей: одни исследователи определяющим фактором в развитии нарушений считают ИР, другие ключевую роль отводят липидным нарушениям, приводящим к ИР, а в дальнейшем — к нарушениям углеводного метаболизма [6, 24, 26]. Тот факт, что у больных глютеофеморальным ожирением даже в отсутствие повышения атерогенных фракций липидов сыворотки крови имелась ИР и ее степень возрастала с увеличением ИМТ, свидетельствует о ведущей роли ожирения в развитии ИР. В свою очередь у больных туловищным ожирением выраженность ИР была достоверно выше, чем у больных глютеофеморальным ожирением, и при этом у больных туловищным ожирением был значительно повышен уровень атерогенных фракций липидов и НЭЖК в плазме крови. Полученные данные позволяют предположить, что липидные изменения способствуют нарастанию степени ИР. При этом именно аккумуляция абдоминального жира является наиболее неблагоприятной. Повышение уровня НЭЖК в плазме крови, служащих субстратом для синтеза ТГ в печени, у больных туловищным ожирением является важным фактором, приводящим к развитию дислипидемии. В то же время нельзя исключить влияния ИР на повышение уровня атерогенных фракций липидов через изменение метаболизма глюкозы, а также необходимо учитывать роль НЭЖК в нарастании степени ИР.

Учитывая комплекс тесно взаимосвязанных изменений метаболизма, обнаруженных у больных туловищным ожирением, не имеющих клинических проявлений СД и атеросклероза, представлялось важным оценить влияние лечения производными бигуанидов на выявленные изменения, тем более что в последние годы значительно расширились представления о механизмах действия бигуанидов [25, 27–29].

Использование препарата из группы производных бигуанидов — метформина (Сиофор) — при лечении больных туловищным ожирением привело к достоверному снижению массы тела и соотношения ОТ/ОБ (табл. 4), что, вероятно, является следствием их анорексигенного действия [26, 28, 29]. При этом появление на фоне проведенного лечения бигуанидами корреляционной связи ИМТ с показателем ОТ/ОБ ($r = 0,55$; $p = 0,02$), по-видимому, свидетельствует о снижении веса именно за счет аккумуляции абдоминального жира. Это является весьма благоприятным, учитывая роль туловищного ожирения в развитии метаболических изменений [6, 26,

30–31]. Терапия только диетой привела к менее выраженному снижению массы тела, при этом не отмечалось уменьшения показателя ОТ/ОБ (табл. 4). Кроме того, терапия метформином привела к улучшению целого ряда метаболических параметров, этого не наблюдалось при лечении только диетой. Данный эффект метформина (Сиофор) во многом может быть связан с уменьшением массы тела. Наличие корреляционной связи ИМТ с показателем ИР как до, так и на фоне терапии метформином (Сиофор) подтверждает приведенные выше данные о роли ожирения и его выраженности в развитии ИР ($r = 0,51$; $p = 0,001$; $r = 0,82$; $p = 0,001$ соответственно). При этом необходимо учитывать и возможность непосредственного влияния бигуанидов на уменьшение степени ИР. Известно, что этот механизм может реализовываться через повышение захвата глюкозы тканями, вследствие увеличения связывания инсулина с рецептором, посредством усиления его фосфорилирования [28, 32]. Кроме того, известно, что метформин увеличивает транслокацию инсулинчувствительных Glut4 и Glut1 изоформ глюкозных транспортеров в различных тканях. Улучшение неокислительной утилизации глюкозы достигается посредством увеличения активации гликогенсинтетазы в скелетных мышцах [32]. Еще одной точкой приложения метформина (Сиофор) является увеличение окисления глюкозы [33] вследствие уменьшения уровня НЭЖК и их метаболизма в клетках печени и мышц, что в свою очередь «снимает» ингибирование пируватдегидрогеназы [14, 32].

В результате лечения метформином (Сиофор) больных туловищным ожирением, наряду с уменьшением степени ИР, отмечено существенное снижение уровня инсулина крови и расчетного показателя «площадь под кривой инсулина» (ППКИ) (табл. 4). Это, вероятно, можно связать как с уменьшением степени ИР, так и с усилением клиренса инсулина в печени [32]. Данный эффект метформина является крайне важным, поскольку хорошо известна роль гиперинсулинемии в повышении АД, усилении синтеза атерогенных фракций липидов, а в последние годы установлена возможность токсического действия избытка инсулина непосредственно на сосудистую стенку.

Уменьшение выраженности ИР сопровождалось понижением уровня постпрандиальной гипергликемии и тем самым способствовало уменьшению ее стимулирующего влияния на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Данный эффект является весьма благоприятным, поскольку повышенная нагрузка на β -клетки приводит впоследствии к их истощению и развитию инсулинопении.

На фоне терапии только диетой гиполлипидемический эффект был незначительным, в то же время при лечении метформином (Сиофор) отмечалось достоверное снижение уровня атерогенных фракций липидов в сыворотке крови и повышение уровня ХС-ЛПВП, что может быть связано с его влиянием на снижение уровня НЭЖК в плазме крови (табл. 5). Способность метформина (Сиофор) оказывать ингибирующее действие на липолиз и тем самым снижать уровень НЭЖК [21, 26, 28, 30, 32]

является чрезвычайно важной, поскольку уменьшает уровень субстрата, необходимого для синтеза ТГ. Кроме того, выявлено, что в результате лечения метформином степень ИР существенно снижалась, что, вероятно, также способствовало снижению уровня атерогенных фракций липидов крови.

Тот факт, что снижение НЭЖК в плазме крови и степени ИР было выражено в меньшей степени, чем снижение уровня атерогенных фракций липидов, позволяет предположить наличие дополнительно механизма действия бигуанидов, независимого от их влияния на ингибирование липолиза и уменьшение степени ИР. Возможно, этот механизм заключается в потенцировании активации пируваткиназы фруктозо-1,6-дифосфатом [27], что способствует уменьшению синтеза ТГ в печени.

Выявленное снижение уровня НЭЖК плазмы крови под влиянием терапии метформином (Сиофор) является положительным, учитывая роль НЭЖК в утяжелении ИР и их возможном «токсическом» влиянии на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы [21, 30–31].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что лечение больных туловищным ожирением только диетой оказывает менее выраженный эффект на

изученные показатели по сравнению с терапией метформином. Установлено, что производные бигуанидов влияют практически на все измененные метаболические параметры у больных туловищным ожирением уменьшая степень ИР, гиперинсулинемию, нормализуя показатели липидного спектра крови. В настоящее время лечение больных с патологическими состояниями, входящими в понятие метаболического синдрома, предусматривает назначение диеты, а в случае ее неэффективности — добавление препаратов из группы бигуанидов только пациентам с СД. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать более раннее использование производных бигуанидов (Сиофор) у пациентов с туловищным типом ожирения на стадиях, предшествующих развитию полного метаболического синдрома.

Литература

1. Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P. et al. The escalating pandemic of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164, № 3. — P. 249–258.
2. Ожирение / Под ред. Н.А. Белякова и В.И. Мазурова. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. — 520 с.
3. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. 2-е изд. рук-во для врачей. — М.: Издательство МИА, 2006. — 456 с.

Таблица 4

ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУЛОВИЩНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДИЕТОЙ И МЕТФОРМИНОМ

Группы обследованных			Показатели				
			ИМТ, кг/м ²	ОТ/ОБ	ИР	ППКИ, МкЕд × мин/мл	СЖК, ммоль/л
Диета, n = 12	1	До лечения	34,47 ± 1,62*	0,90 ± 0,01	3,63 ± 1,24	10332,00 ± 2340,57*	386,76 ± 47,44*
	2	После лечения	33,40 ± 1,64*	0,89 ± 0,01	3,06 ± 0,65	9975,92 ± 1509,89	445,21 ± 49,86
Диета + Метформин, n = 18	3	До лечения	35,54 ± 1,18*	0,92 ± 0,01	5,84 ± 1,15*	12101,19 ± 1053,61*	390,89 ± 30,29
	4	После лечения	31,00 ± 1,79	0,87 ± 0,01	3,39 ± 0,47*	8456,30 ± 851,74	306,59 ± 21,79
			p 3, 4 < 0,05	p 3, 4 < 0,05	p 3, 4 < 0,05	p 3, 4 < 0,05	p 3, 4 < 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; ИР — индекс инсулинорезистентности; ППКИ — «площадь под кривой инсулина»; ППКГ — «площадь под кривой глюкозы»; СЖК — свободные жирные кислоты; * — достоверность отличий от показателей лиц контрольной группы (p < 0,05).

Таблица 5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУЛОВИЩНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И ДИЕТОЙ

Группы обследованных		Липидный спектр сыворотки крови, ммоль/л				КА
		ТГ	ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	
1	До лечения метформином	2,83 ± 0,42	6,70 ± 0,34	1,02 ± 0,59	6,01 ± 0,52	5,58 ± 0,98
2	На фоне лечения «диета + метформин»	1,71 ± 0,18	5,93 ± 0,29*	1,46 ± 0,10	3,91 ± 0,37	3,41 ± 0,44
3	До лечения диетой	2,43 ± 0,38	6,09 ± 0,31	1,03 ± 0,14	4,75 ± 0,38	5,86 ± 0,69
4	На фоне лечения диетой	2,09 ± 0,29	5,96 ± 0,42	1,01 ± 0,10	4,54 ± 0,49	4,95 ± 0,76
p 1, 2		< 0,002	< 0,01	< 0,01	< 0,04	< 0,02

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; * — достоверность отличий от показателей лиц контрольной группы (p = 0,05).

4. Poirier P., Eskel R.H. The heart and obesity // *Hurst's The Heart* / Eds. V. Furst, R.W. Alexander, S. King et al. — N.Y.: McGraw-Hill Companies, 2000. — P. 2289–2303.
5. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364, № 9438. — P. 937–952.
6. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
7. Метаболический синдром. — М.: Изд-во «Практика», 2011. — 272 с.
8. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 440 с.
9. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. — М., 2004. — 141 с.
10. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // *Профилактич. и клинич. медицина*. — 2010. — № 3–4. — С. 15–26.
11. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 17. — P. 2735–2752.
12. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. — 2005. [Электронный ресурс]. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
13. Stolar M.W. Insulin resistance, diabetes, and the adipocyte // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2002. — Vol. 59, Suppl. 9. — P. S3–S8.
14. Reddy K.J., Singh M., Bangit J.R., Batsell R.R. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. — 2010. — Vol. 11, № 9. — P. 633–647.
15. Fukushima Y., Urakaze M., Tobe K. Metabolic syndrome // *Nippon Rinsho*. — 2010. — Vol. 68, № 2. — P. 299–304.
16. Bayturan O., Tuzcu E.M., Lavoie A. et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170, № 5. — P. 478–484.
17. Nieves D., Retzlaff B., Walden E. et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 172–179.
18. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность — ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома // *Сахарный диабет*. — 2003. — № 1. — С. 12–15.
19. Sotornik R. Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome // *Cas. Lek. Cesk.* — 2010. — Vol. 149, № 4. — P. 155–159.
20. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2010. — 2010:476279. Epub 2010 Apr 26.
21. Gwidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full text // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 9, suppl. — P. 3–74.
22. Kruszynska Y., Olesfsky J., Frias J. Effect of obesity on susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52, № 2. — P. 233–238.
23. Lam T.K., van de Werve G., Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 284. — P. 281–290.
24. Ohnishi H., Saitoh S., Ura N. et al. Relationship between insulin resistance and accumulation of coronary risk factors // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2002. — Vol. 4, № 6. — P. 388–393.
25. Chan D.C., Watts G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2010. [Epub ahead of print]
26. Мамедов М.Н. Возможно ли применение метформина у больных с метаболическим синдромом без сахарного диабета? // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 13. — С. 936–941.
27. McCarty M.F. A proposal for the locus of metformin's clinical action: potentiation of the activation of pyruvate kinase by fructose-1,6-diphosphate // *Med. Hypoth.* — 1999. — Vol. 52, № 3. — P. 89–93.
28. Zimmet P., Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters // *Drugs*. — 1999. — Vol. 58, suppl. — P. 21–28.
29. Metformin. The gold standard: a scientific handbook / Eds. C.J. Bailey, I.W. Campbell, J.C.N. Chan et al. — Trento: John Wiley & Sons, 2007. — 288 p.
30. Недосугова Л.В. Новые подходы к терапии сахарного диабета 2 типа // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 13. — С. 3–10.
31. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, № 1. — P. 3–10.
32. Tota-Maharaj R., Defilippis A.P., Blumenthal R.S., Blaha M.J. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2010. — Vol. 22, № 5. — P. 502–512.
33. Large V., Beylot M. Modifications of citric acid cycle activity and gluconeogenesis in streptozotocin-induced diabetes and effects of metformin // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, № 6. — P. 1251–1257.