

## Готовы ли мы лечить метаболический синдром?

13-16 апреля, Берлин, Германия

Первый конгресс по «преддиабету» и метаболическому синдрому

Долгожданный форум, на который съехалось вместо тысячи ожидаемых участников почти в 2,5 раза больше врачей различных специальностей, открывали самые авторитетные ученые в области исследования метаболического синдрома (МС). Синдрома, которого еще нет в классификаторе МКБ, но важность и необходимость лечения которого уже доказана наукой и практикой. История вопроса начинается не с середины прошлого столетия, как было принято считать до недавних пор, а гораздо раньше. Ещё в 1923 году Кулин в своей статье подчеркнул сочетание таких неблагоприятных факторов, как повышение АД, уровня глюкозы крови и мочевой кислоты, у больных ожирением. Более того, проф. G. Serraldi (Италия) продемонстрировал на конгрессе статью итальянского врача Morganini, который ещё 250 лет назад был озабочен теми же проблемами. Но до сих пор катастрофично нарастает количество больных как с ожирением, так и больных с метаболическим синдромом.

Многие разногласия в исследованиях по распространенности МС обусловлены расхождениями в дефинициях из-за многофакторности самого явления. Как известно, существует несколько вариантов постановки диагноза «метаболический синдром» – версии ВОЗ, IDF, EGIR, NCEP ATR III. По оценке проф. G. Alberti (Великобритания), в 2004 году на IDF был достигнут консенсус в определении критериев метаболического синдрома: для постановки данного диагноза достаточно наличия абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя факторами риска (гипертриглицеридемией, понижением ХС ЛПВП, нарушениями углеводного обмена, повышением АД).

Как известно, в основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность, золотым стандартом определения которой является клэмп-метод. Однако такая процедура очень дорогостоящая и практически не осуществимая для многих стационаров. Основная же цель консенсуса IDF – максимально раннее выявление групп риска. Консенсус основан на результатах целого ряда исследований, доказавших, что сочетание абдоминального ожирения с повышением уровня триглицеридов предопределяет развитие инсулинорезистентности.

Вопрос о необходимости пересмотра дефиниций был поднят и в этническом плане относительно ОТ и ИМТ. Эти разногласия косвенно отражены и в различии показателей абдоминального ожирения по классификации ATR III и EGIR. Так, ATR III предлагает пороговые значения ОТ у мужчин 102 см и 88 см у женщин, тогда как EGIR – 94 см и 80 см соответственно. Последние значения IDF приняла за основные маркеры абдоминального ожирения.

Большое внимание было уделено вопросу распространенности «преддиабета». Уже сегодня около 314 млн. человек в мире имеют нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), а через 20 лет, по утверждению профессора P. Zimmet (Австралия), их число увеличится в полтора раза и достигнет 472 млн. Распространенность НТГ среди западной популяции колеблется от 10 до 25%. Ежегодно на планете у 4–9% пациентов с НТГ развивается сахарный диабет второго типа. Докладчик подчеркнул, что понятия «нарушенная гликемия натощак» (НГН) и «нарушенная толерантность к глюкозе» метаболически не эквивалентны. Основываясь на большом количестве эпидемиологических исследова-

ний, он показал, что у большинства больных с НГН не обнаружено НТГ, как и наоборот. Только около 18,5% больных имели сочетание обоих нарушений. Интересно, что НГН более распространена среди мужчин: в 1,5–3 раза чаще в мировой статистике и в 7–8 раз чаще среди европейцев в возрасте 50–70 лет. Противоположная картина наблюдается в распространенности НТГ: данное нарушение более присуще азиатским женщинам старше 60 и европейским – старше 80 лет. Известно, что в основе патофизиологии развития НГН лежит инсулинорезистентность, тогда как для НТГ присущ ещё и дефицит первой фазы секреции инсулина. По данным проф. M. Hanefeld (Германия), одного из ведущих исследователей метаболического синдрома, НТГ и НГН равнозначны в отношении риска развития СД-2, тогда как НТГ более тесно взаимосвязано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Для проведения скрининга НТГ предлагаются различные варианты: определение гликемии натощак; уровня гликированного гемоглобина; сочетание этих двух показателей, но золотым стандартом остается проведение глюкозотолерантного теста.

В ряде докладов рассматривались проблемы «преддиабета» у детей и подростков. Известно, что развитие СД-2 часто начинается с развития НТГ в детстве. По данным S. Caprio (США), при обследовании 167 детей с ожирением около 20% имели НТГ, у этих же детей найдено большее эктопическое накопление липидов в мышцах и увеличение массы абдоминальной жировой ткани.

На заседаниях, посвященных генетическим аспектам метаболического синдрома и СД-2 при ожирении, был подчеркнут сочетанный характер полиморфизма

целого ряда генов. При СД-2 более характерны структурные нарушения генов рецепторов PPAR, калпаина-10, Kir6.2, PGC-1a. При ожирении и метаболическом синдроме большее влияние оказывает полиморфизм генов адипонектина и разобщающих протеинов. С. Bouchard (США) продемонстрировал результаты исследований 113 генов-кандидатов, теоретически влияющих на развитие как самого ожирения, так и его осложнений. Однако экспериментальное подтверждение получили только 18 генов. Для правомочности включения генетического анализа в стандартный план обследования необходимы, по мнению L. Group (Швеция), крупные эпидемиологические исследования, включающие пациентов различных рас.

Значительное место на форуме было отведено вопросам влияния фармпрепаратов на составляющие метаболического синдрома.

В настоящее время все гипотезы, выводы и рекомендации по лечению МС основаны на многочисленных международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, по результатам которых было сделано немало докладов. Помимо исследований DPP, STOP NIDDM TRIAL, TRIPOD, PIPOD, результаты которых уже известны, интересно будет узнать данные по ACT NOW TRIAL и NAVIGATOR TRIAL. Исследование ACT NOW TRIAL, по мнению его авторов, выявит возможность влияния пиоглитазона на предупреждение СД-2, с одной стороны, и атеросклероза, с другой. 600 человек с НТГ и высоким риском развития СД-2 будут получать пиоглитазон (45 мг в день) или плацебо. Исследование рассчитано на 45 месяцев с промежуточным контролем метаболических показателей.

В NAVIGATOR TRIAL включены 9518 пациентов пожилого возраста с НТГ — либо с патологией сердечно-сосудистой системы, либо с наличием факторов риска ССЗ. Это исследование выступает в качестве патогенетического «мостика» между гипергликемией и ССЗ. Предполагается получить от-

вет на вопрос: возможно ли снизить риск СД-2 и/или ССЗ с помощью контроля постпрандиальной гипергликемии на фоне приема нагелинида и/или блокатора ренин-ангиотензиновой системы — вальсартана?

Профессор R. Perfetti (США) сообщил о результатах исследования глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Этот гормон обладает целым рядом воздействий на углеводный обмен: стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина; торможение опорожнения желудка; подавление аппетита. Интересные данные опытов, проведенные на мышах: под воздействием ГПП-1 происходит регенерация и неогенез  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и подавление апоптоза этих клеток. По данным докладчика, у мышей, которым была проведена трансплантация  $\beta$ -клеток с включением ГПП-1, значимо снижались уровни маркеров преапоптоза (PARP-p85, Smac-Diabo) и апоптоза (Bcl-2). Так как натуральный гормон имеет очень короткий период полужизни (около 2 мин.), он не может быть использован для лечения хронических заболеваний. В связи с этим для снижения гликемии и гликированного гемоглобина у больных с СД-2 была рассмотрена потенциальная возможность применения миметиков инкретина, таких как экзенатид, лираглутид и других производных ГПП-1. Под их воздействием снижается масса тела, что значимо отличает их от других инсулинотропных антидиабетических препаратов. В докладе M. Nauck (Германия) рассмотрена возможность применения этих препаратов для предупреждения развития СД-2, но однозначный ответ затруднен из-за отсутствия длительных исследований.

Впервые в докладе В. Balkan (США) были представлены данные по использованию нового фармпрепарата — ингибитора тирозинфосфатазы-1В (негативного регулятора инсулинового сигнала), РТР-3848, в опытах на экспериментальных животных. Пероральное применение этого препарата стимулировало повышение чувствительности тканей к инсулину, улуч-

шало инсулин-стимулированный захват глюкозы и подавляло глюконеогенез у мышей. Предполагается возможное влияние ингибитора тирозинфосфатазы-1В на лептино-резистентность. У ob/ob мышей повышалась инсулинчувствительность и снижался HbA1c. У db/db мышей применение фармпрепарата РТР-3848 оказывало протективное действие на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса. Докладчик предположил возможность применения в будущем этого препарата для предупреждения развития диабета.

На секции конгресса, посвященной проблемам ожирения, рассматривались физиологические механизмы регуляции аппетита, опосредованные через эндоканнабиноидную систему. Она состоит из самих эндоканнабиноидов в частности, анандамида и 2-арахидоноилглицерола, и их рецепторов CB1, CB2. Впервые рецепторы CB1 найдены в 1990 году, а рецепторы CB2 в 1993 году обнаружены в иммунных клетках. На сегодняшний день доказано, что в регуляции энергетического баланса принимают участие рецепторы CB1 и эндоканнабиноиды. В ЦНС эндоканнабиноиды стимулируют чувство голода и поддержания аппетита через стимуляцию рецепторов CB1, а на периферии — адипогенез. Ожирение характеризуется длительной гиперстимуляцией рассматриваемой системы в виде усиления синтеза анандамида и 2-арахидоидглицерола или замедлением их деградации. Сами рецепторы CB1 экспрессируются в основном в центральной нервной системе, небольшой процент их экспрессии отмечается в адипоцитах, мышечных клетках и других не-нервных клетках.

Первый селективный блокатор рецепторов каннабиноидного типа CB1 римонабант — ещё совсем недавно находился в фазе домаркетингового исследования. Применение римонабанта в течение 2 лет сопровождалось — помимо ожидаемого снижения массы тела — снижением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что уровень адипонектина повышался на 46%. Препарат имеет

дозозависимый эффект. Максимальный результат дает прием 20 мг препарата в день.

Данные, представленные на форуме, позволяют надеяться на практическое внедрение римонабанта в ближайшее время.

Представительно прозвучал на форуме спутниковый симпозиум по метформину (глюкофаж, Мерк, Германия). Клиническая эффективность глюкофажа уже давно известна, поэтому именно он был выбран для такого крупного исследования, как DPP (Diabetes Prevention Program). Докладчики из нескольких европейских стран подробно сообщили о полученных результатах. Обращал на себя внимание подход к изложению материала — включение экономических расчетов лечения. Для российских пациентов финансовая сторона лечения играет также немаловажную роль, тем более, что используемая в DPP интенсификация образа жизни в течение длительного периода тяжело реализуема в широком масштабе в российских условиях; более доступным является применение метформина.

Одна из основных проблем фармакоррекции дислипидемии — тяжело управляемый уровень ХС ЛПВП. Известно, что понижение уровня ХС ЛПВП является самостоятельным компонентом метаболического синдрома и одним из

основных факторов риска ССЗ. В настоящее время для повышения его уровня при метаболическом синдроме применяются фибраты, в некоторых ситуациях — статины, но их селективное действие на ХС ЛПВП не столь значительно.

Теперь же фирма Merck представляет на фармацевтический рынок уникальную пролонгированную форму никотиновой кислоты (ниаспан), у которой минимизированы побочные эффекты. Ниаспан назначается перед сном, чтобы пик его влияния приходился на ночное время. Препарат уменьшает обратный захват печенью липопротеидов высокой плотности, уменьшает высвобождение СЖК из адипоцитов, активируя липопротеиновую липазу, в результате снижается уровень ЛПОНП, ЛПНП. Результаты исследования эффективности применения ниаспана на больших когортах больных были представлены на спутниковом симпозиуме. При приеме рекомендуемых доз препарата соотношение ОХС к уровню ХС ЛПВП снижалось в диапазоне от 17 до 27%, уровень ХС ЛПНП — от 8 до 16%, уровень триглицеридов — от 14 до 35%, ЛП (а) — от 12 до 27%. ХС ЛПВП повышался от 16 до 26%. Особенно важно, что увеличивалось соотношение фракций ХС ЛПВП2 и ХС ЛПВП3, что позволило выдвинуть предположение о воздействии ни-

аспана на печеночный метаболизм apoA-I.

В интригующе откровенном названии заключительной лекции сэра G. Alberti — Готовы ли мы лечить метаболический синдром? — заключалась самая суть проводимого симпозиума, ещё раз показавшего, что и наука не лишена драматизма. Чтобы ответить на этот непростой вопрос, надо, полагает профессор, сначала разобраться в двух других: что такое метаболический синдром? каковы причины его развития? На сегодняшний день мнения ученых о патофизиологии метаболического синдрома разделились на два лагеря: одни считают, что в основе развития метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность, тогда как по мнению других — эндотелиальная дисфункция, провоцирующая развитие как ИР, так и МС. Возможно, правы и те, и другие. И, конечно, все мы согласны, что в идеале лечение должно быть направлено на предупреждение развития метаболического синдрома. Если он уже есть, то лечение одного фактора не имеет большого смысла, все составляющие должны быть подвергнуты активным терапевтическим мероприятиям.

*Ф.Х. Дзгоева*