

Метаболический синдром как протромбогенное и провоспалительное состояние: влияние терапевтических мероприятий

М.А. Берковская, С.А. Бутрова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. В обзоре освещены основные аспекты влияния терапевтических мероприятий на провоспалительные и прокоагулянтные нарушения, сопутствующие метаболическому синдрому. основополагающее место в коррекции указанных патологических сдвигов занимает немедикаментозное лечение (рациональное питание и физические нагрузки). Кроме того, в ряде случаев целесообразной является медикаментозная терапия, направленная на снижение инсулинорезистентности, учитывая, что препараты, улучшающие чувствительность к инсулину, – метформин и тиазолидиндионы – обладают целым рядом других положительных свойств, в том числе способствуют снижению воспалительных и коагуляционных сдвигов. *Ключевые слова:* метаболический синдром, провоспалительные цитокины, прокоагулянтное состояние, метформин, тиазолидиндионы.

Resume. The review article highlights the main effects of therapeutic strategies on proinflammatory and procoagulant abnormalities which accompany metabolic syndrome. The main role in correction of these abnormalities belongs to dietotherapy and physical exercises. Besides, sometimes it is appropriate to use drugs which improve insulin resistance – metformin and thiazolidinediones – as they display many other positive effects, such as anti-inflammatory and anticoagulant actions. *Key words:* metabolic syndrome, proinflammatory cytokines, procoagulant state, metformin, thiazolidinediones.

Как обсуждалось ранее, патофизиологическая роль метаболического синдрома (МС) опосредована лежащей в его основе инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. Важными патогенетическими составляющими МС являются протромбогенное и провоспалительное состояния.

В настоящее время доподлинно известно, что жировая ткань (и в особенности – висцеральная) является активным эндокринным и паракринным органом, секретирующим большое количество биоактивных медиаторов и цитокинов (адипоцитокинов), модулирующих не только жировой обмен и гомеостаз массы тела, но также играющих важную роль в процессе воспаления, коагуляции и фибринолиза, формировании инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа (СД2) и атеросклероза [1, 2, 3]. Жировая ткань служит источником провоспалительных и протромбогенных молекул, которые могут напрямую способствовать развитию инсулинорезистентности, повреждению сосудов и атерогенезу. К числу таких адипоцитокинов относятся фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), ангиотензиноген, резистин, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), сывороточный амилоид (SAA) и др.

Учитывая важнейшую роль избыточного накопления висцерального жира в патогенезе метаболического синдрома и его осложнений, очевидно, что мероприятия, направленные на снижение массы тела, благотворно влияют на большинство метаболических и со-

судистых нарушений, ассоциированных с висцеральным ожирением.

Умеренное похудение ведет к уменьшению уровня провоспалительных маркеров, что также способствует нормализации эндотелиальной функции [4, 5, 6, 7, 8]. Так, в исследовании Корр Н.Р. с соавт. снижение массы тела у больных с морбидным ожирением сопровождалось уменьшением уровней СРБ и ИЛ-6 в плазме на 80% и 23% соответственно; значимого снижения содержания фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) при этом не наблюдалось [7].

Немаловажное значение снижение массы тела имеет и для улучшения показателей систем коагуляции и фибринолиза [9]. В ряде исследований показано, что потеря до 5% массы тела сопровождается значимым снижением уровня ИАП-1; а большее снижение массы тела ассоциировано с еще более выраженным его уменьшением [4, 10, 11, 12, 13, 14]. Похудение также приводит к снижению содержания фактора коагуляции VII (FVII) в плазме крови, что, по всей видимости, опосредовано уменьшением триглицеридемии [11, 12, 15]. В исследовании Folsom A.R. с соавт. снижение массы тела на фоне модификации образа жизни сопровождалось уменьшением уровней ИАП-1 на 31%, тканевого активатора плазминогена (t-PA) – на 24% и FVII – на 11%. Изменение этих параметров положительно коррелировало со снижением массы тела и содержанием триглицеридов в крови [16]. В литературе имеются противоречивые данные относительно влияния умеренного снижения массы тела на уровни фактора коагуляции VIII (FVIII) и фактора Виллебранда (vWF) [9], однако показано, что значительное похуже-

ние (> 10% от исходной массы тела) приводит к снижению уровня фибриногена [17, 18].

В настоящее время нет сомнений в том, что регулярные аэробные физические нагрузки способствуют снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с висцеральным ожирением и МС, что обусловлено снижением инсулинорезистентности и отчасти улучшением фибринолиза на фоне аэробных тренировок. Hittel D.S. с соавт. показали, что в ответ на физическую нагрузку происходит активизация генов фибринолиза, что ведет к повышению уровней t-РА, тетрапептида и пептида активации соединительной ткани III (connective tissue activation peptide III, СТАР III), а также снижению уровня ИАП-1 как в скелетных мышцах, так и в системной циркуляции [19]. Активизация фибринолиза на фоне регулярных аэробных физических нагрузок обладает протективным эффектом и способствует улучшению прогноза у лиц с МС.

Помимо снижения массы тела, важную стратегическую мишень терапии представляет собой инсулинорезистентность, являющаяся ключевым патофизиологическим звеном МС. Учитывая основополагающую роль инсулинорезистентности в манифестации и прогрессировании метаболического синдрома и его осложнений, при невозможности достижения терапевтических целей с помощью немедикаментозного лечения у пациентов с МС целесообразно назначение лекарственных препаратов, улучшающих чувствительность к инсулину.

В настоящее время препаратом первого ряда среди фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, является метформин, который не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом других благоприятных метаболических и кардиоваскулярных эффектов. Основное действие метформина направлено на устранение инсулинорезистентности в печени и периферических тканях. В печени метформин подавляет глюконеогенез (из лактата) и гликогенолиз, а также липолиз и окисление свободных жирных кислот. Стимуляция тирозинкиназной активности инсулинового рецептора и активация транспортера глюкозы Glut-4 под влиянием метформина способствуют повышению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, увеличению чувствительности к инсулину и подавлению липолиза и окисления свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата в жировой и мышечной тканях. Таким образом, сахароснижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, так как приводит к снижению печеночной продукции глюкозы и улучшению уровня гликемии, не влияя напрямую на продукцию инсулина β -клетками. Многолетняя клиническая практика применения метформина (сиофора) у пациентов с СД2 позволила выявить, что этот препарат обладает также выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действиями, независимыми от уровня гликемического контроля. Это послужило основанием к использованию метформина для коррекции метаболических и гемодинамических сдвигов в рамках МС в группах высоко-

кого риска с целью предотвращения развития ССЗ и СД2. Данные исследования DPP (Diabetes Prevention Program, 2002 г.), проведенного в США, позволяют рассматривать метформин как эффективный препарат для первичной профилактики СД2: у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточным весом на фоне применения метформина отмечалось снижение риска развития СД2 на 31% по сравнению с пациентами, не получавшими медикаментозной терапии [20]. Однако большая часть работ по изучению эффектов метформина была проведена среди пациентов с СД2.

В настоящее время данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина (сиофора) антитромботического, противовоспалительного, антиоксидантного эффектов, а также его способности уменьшать эндотелиальную дисфункцию и гликозилирование белков, что в совокупности противодействует процессу атерогенеза и улучшает микроциркуляцию, то есть обуславливает ангио- и кардиопротективные эффекты метформина [15, 21, 22, 23, 24].

Важной составляющей кардиопротективного эффекта метформина является его положительное влияние на систему гемостаза и фибринолиза, реологию крови, эндотелиальную функцию и сосудистую реактивность. Характерной чертой МС является недостаточность фибринолиза, связанная, в первую очередь, с повышением содержания и активности ИАП-1. В ряде рандомизированных контролируемых исследований последних лет было показано, что терапия метформином пациентов с МС с / без СД2 приводит к статистически значимому снижению уровня ИАП-1 (антигена и активности) [14, 15, 21, 22, 23], в отличие от групп контроля (получавших или плацебо, или препараты сульфонилмочевины, или инсулинотерапию), в которых такого изменения не наблюдалось. При этом было показано, что данный эффект действия метформина не зависит от уровня гликемического контроля у больных с СД2 и является дозозависимым. Кроме того, в работе Landin K. с соавт. была продемонстрирована способность метформина повышать активность t-РА, что также способствовало активизации фибринолиза и снижению протромбогенного статуса у пациентов с МС с / без СД2 [24].

Помимо действия на ИАП-1, метформин улучшает и другие показатели гемостаза. Было доказано, что метформин приводит к снижению активности фактора коагуляции XIII (FXIII, фибрин-стабилизирующего фактора) [25]. Фактор XIII представляет собой фермент транслугтаминазы, катализирующий поперечное «сшивание» нитей фибрина, что ведет к формированию стабильного сшитого сгустка. Таким образом, влияя на процессы ретракции фибринового сгустка, метформин вызывает нарушение структуры и функции фибрина, способствует снижению плотности сгустка и предотвращает формирование атеротромбоза. Также показано, что метформин изменяет структурно-функциональные характеристики фибрина, вмешиваясь в процесс его полимеризации и латеральной агрегации. Вполне вероятно, что последний эффект метформина

отчасти объясняется его тормозящим воздействием на образование конечных продуктов гликозилирования, поскольку оба процесса характеризуются общими аминокислотными взаимодействиями, нарушающимися под действием этого препарата [15].

В ряде работ терапия метформином также сопровождалась снижением уровня FVII [16] и vWF [26]. В исследовании *the Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity*, в которое было включено 457 пациентов с висцеральным ожирением без сахарного диабета, было показано, что терапия метформином приводила к значимо большему снижению уровня vWF по сравнению с диетотерапией [26].

Антитромботическое действие метформина обусловлено также его способностью тормозить агрегацию тромбоцитов [27]. Показано, что на фоне применения метформина происходит снижение активации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки, что по крайней мере частично объясняется снижением уровня тромбоцитарного фактора 4 и b-тромбоглобулина — известных маркеров активации тромбоцитов [28, 29].

Важную роль в патогенезе атеросклероза играет хроническое подострое воспаление. По данным литературы последних лет, лечение метформином у пациентов с МС с или без СД2 приводит к значимому снижению уровня СРБ и такого провоспалительного цитокина, как фактор ингибирования миграции макрофагов [15, 30, 31]. В исследовании Isoda K. с соавт. (2006 г.) было показано, что метформин дозозависимо подавляет высвобождение интерлейкина-6 и интерлейкина-8 из гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и эндотелиоцитов человека [32]. Предполагается, что молекулярным механизмом противовоспалительного действия метформина является его способность повышать активность фермента АМФ-зависимой протеинкиназы, что, в свою очередь, ведет к подавлению транскрипции NF-κB. Последний является важным провоспалительным транскрипционным фактором, активация которого стимулирует экспрессию множества генов, продукты которых поддерживают хроническое подострое воспаление, атерогенез, индуцируют развитие и прогрессирование инсулинорезистентности. Следовательно, подавляя сигнальные пути активации NF-κB, метформин обладает прямым противовоспалительным действием на сосудистую стенку.

Таким образом, метформин (сиофор) не только способствует улучшению чувствительности тканей к инсулину, но также обладает целым рядом благоприятных метаболических, ангио- и кардиопротективных эффектов, что обуславливает высокую эффективность его применения при висцеральном ожирении с высоким кардиометаболическим риском и соответствует основной цели лечения — максимальному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, ассоциированной с висцеральным ожирением и МС.

Кроме метформина, свойствами сенситайзеров инсулина обладают тиазолидинионы (ТЗД) — пиоглитазон и росиглитазон. Эти препараты являются мощными синтетическими агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором перокси-

сом-γ (PPAR-γ). PPAR-γ представляют собой транскрипционные факторы, регулирующие активность генов, участвующих в обмене жиров и глюкозы, а также в дифференцировке клеток. Экспрессируются они главным образом в жировой ткани, хотя также присутствуют в скелетных мышцах, β-клетках поджелудочной железы, эндотелиальных клетках сосудов и в макрофагах [33, 34].

Первым препаратом из группы ТЗД был троглитазон, появившийся в США в 1997 году и впоследствии запрещенный для продажи на фармацевтическом рынке США, Великобритании и Европы в связи с гепатотоксичностью. Новые ТЗД — пиоглитазон и росиглитазон — одобрены для применения у пациентов с СД2 с 1999—2000 годов и не обладают токсическим действием на печень.

ТЗД улучшают чувствительность к инсулину в основном за счет увеличения запаса свободных жирных кислот в адипоцитах и, таким образом, снижения их уровня в крови и уменьшения их негативного воздействия на печень, скелетные мышцы и β-клетки поджелудочной железы [33, 35]. ТЗД также способствуют усилению захвата глюкозы мышцами за счет увеличения экспрессии транспортера глюкозы Glut-4 и, кроме того, подавляют глюконеогенез в печени [36, 37]. Пиоглитазон и росиглитазон стимулируют дифференцировку адипоцитов и вызывают перераспределение жира из эктопических депо (мышцы, печень, висцеральный жир) в подкожную клетчатку [38]. Активация PPAR-γ под действием ТЗД ведет к увеличению числа мелких адипоцитов, обладающих высокой чувствительностью к действию инсулина [39].

Помимо влияния на инсулинорезистентность, ТЗД обладают рядом других положительных свойств, в том числе оказывают противовоспалительное, антитромбогенное и антиатерогенное действие [40, 41]. Показано, что ТЗД подавляют продукцию ФНО-α в адипоцитах, а также ФНО-α-зависимую экспрессию адгезивных молекул VCAM-1 и ICAM-1 в клетках эндотелия [42]. ТЗД снижают плазменный уровень и устраняют проатерогенный эффект СРБ, в том числе преумноженный в условиях гипергликемии [43, 44]. Под действием ТЗД, кроме того, наблюдается снижение уровня ИАП-1 в плазме крови [13, 21, 22, 45], что благоприятно сказывается на функционировании фибринолитической системы. В ряде экспериментальных моделей атерогенеза было продемонстрировано, что ТЗД подавляют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [33, 46]. ТЗД снижают активность матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), что, в свою очередь, предотвращает разрыв атеросклеротической бляшки и образование сосудистого тромба [33, 46, 47]. Наконец, ТЗД увеличивают экспрессию адипонектина — единственного протективного адипоцитокина — в адипоцитах [34, 48, 49], причем данный эффект отмечается как в норме, так и при ожирении и / или СД2 [49].

Следует, однако, отметить, что применение ТЗД ограничено наличием у них ряда нежелательных побочных эффектов, таких как задержка жидкости в организме (что может препятствовать их назначению у лиц с выраженной недостаточностью кровообраще-

ния), увеличение массы тела за счет накопления подкожной жировой клетчатки, а также умеренная анемия в результате повышения объема циркулирующей плазмы и гемодилюции.

В литературе существует достаточно много данных об эффективности применения комбинации препаратов метформина и ТЗД у пациентов с СД2 и / или метаболическим синдромом. В клинических исследованиях было показано, что комбинация метформина с пиоглитазоном / росиглитазоном способствует более значимому снижению плазменных уровней ИАП-1 и СРБ по сравнению с монотерапией бигуанидами [50, 51, 52].

Следует отметить, что, несмотря на положительное влияние вышеуказанных фармакологических средств на инсулинорезистентность и ассоциированные с ней метаболические, воспалительные и прокоагулянтные нарушения, снижение массы тела в результате модификации образа жизни (диета, физическая активность) остается основополагающим и наиболее эффективным методом лечения метаболического синдрома и профилактики его осложнений. Назначение лекарственных препаратов возможно только в комбинации с немедикаментозной терапией для усиления и пролонгирования ее эффекта, однако не отменяет необходимости изменения образа жизни у данной категории пациентов.

Литература

- Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // *Nature*. 2000 Apr. 6; 404(6778): 635–43.
- Lau D.C., Schillabeer G., Li Z.H., Wong K.L., Varzaneh F.E., Tough S.C. Paracrine interactions in adipose tissue development and growth // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996 Mar.; 20 Suppl. 3: S. 16–25.
- Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppel S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998 Dec.; 22(12): 1145–58.
- Barinas-Mitchell E., Kuller L.H., Sutton-Tyrrell K., Hegazi R., Harper P., Mancino J., Kelley D.E. Effect of weight loss and nutritional intervention on arterial stiffness in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006 Oct.; 29(10): 2218–22.
- Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., and Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial // *JAMA* 2003; 289: 1799–804.
- Heilbronn L.K., Noakes M., and Clifton P.M. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 968–70.
- Kopp H.P., Kopp C.W., Festa A., Krzyzanowska K., Kriwanek S., Minar E., Roka R., and Schernthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1042–7.
- Tchernof A., Nolan A., Sites C.K., Ades P.A., and Poehlman E.T. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women // *Circulation* 2002; 105: 564–9.
- Mertens L., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // *Obes. Rev.* 2002 May; 3(2): 85–101.
- Sola E., Vaya A., España F., Castelló R., Ramón L.A., Hernández-Mijares A., Vicente V., Estellés A. Plasminogen activator inhibitor-1 levels in severe and morbid obesity. Effect of weight loss and influence of 4G/5G polymorphism // *Thromb. Res.* 2008; 122(3): 320–7.
- Hankey C.R., Lean M.E., Lowe G.D., Rumley A., Woodward M. Effects of moderate weight loss on anginal symptoms and indices of coagulation and fibrinolysis in overweight patients with angina pectoris // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002 Oct.; 56(10): 1039–45.
- Rissanen P., Vahtra 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 Feb.; 25(2): 212–8.
- McCarty M.F. De novo synthesis of diacylglycerol in endothelium may mediate the association between PAI-1 and the insulin resistance syndrome // *Med. Hypotheses*. 2005; 64(2): 388–93.
- Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes. Metab.* 2003 Sep.; 29(4 Pt 2): 6 S. 44–52.
- Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S., Kriwanek S., Krzyzanowska K., Bartok A., Roka R., Minar E., Schernthaner G. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients // *Obes. Res.* 2003 Aug.; 11(8): 950–6.
- Folsom A.R., Qamhi H.T., Wing R.R., Jeffery R.W., Stinson V.L., Kuller L.H., Wu K.K. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults // *Arterioscler. Thromb.* 1993 Feb.; 13(2): 162–9.
- Madsen E.L., Rissanen A., Bruun J.M., Skogstrand K., Tonstad S., Hougaard D.M., Richelsen B. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study // *Eur. J. Endocrinol.* 2008 Feb.; 158(2): 179–87.
- Raz O., Rogowski O., Shapira I., Maharshak N., Karni Y., Berliner S. Dissociated effects of physical activity and weight loss on fibrinogen concentrations and markers of red blood cell aggregation. Relevance for life style modification in atherothrombosis // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37(3): 253–62.
- Hittel D.S., Kraus W.E., Hoffman E.P. Skeletal muscle dictates the fibrinolytic state after exercise training in overweight men with characteristics of metabolic syndrome // *J. Physiol.* 2003 Apr. 15; 548(Pt. 2): 401–10.
- 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.
- Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2006 Feb.; 6(1): 47–54.
- Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004 Nov.; 28(11): 1357–64.
- Skrha J., Prazny M., Hilgertova J., Kvasnicka J., Kalousova M., Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007 Dec.; 63(12): 1107–14.
- 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 Feb.; 229(2): 181–7.
- Standeven K.F., Ariens R.A., Whitaker P., Ashcroft A.E., Weisel J.W., Grant P.J. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. 2002 Jan.; 51(1): 189–97.
- 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 Nov.; 21(11): 1967–72.
- Marfella R., Acampora R., Verrazzo G., Ziccardi P., De Rosa N., Giunta R., Giugliano D. Metformin improves hemodynamic and rheological responses to L-arginine in NIDDM patients // *Diabetes Care*. 1996 Sep.; 19(9): 934–9.
- Kirpichnikov D., McFarlane S.J., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002 Jul 2; 137(1): 25–33.
- Бирюкова Е.В., Гарбузова М.А., Маркина Н.В., Мкртумян А.В. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома // *PMЖ*, 07 мая 2009, том 17, №10, С. 692–7.
- Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A., Asbún J., Zempoalteca J.C., Elisa Z.N., Emma M.N., Guzman M., Hicks J., Ceballos G. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008 Aug.; 35(8): 895–903.
- 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): 219–24.
- Isoda K., Young J.L., Zirlik A., MacFarlane L.A., Tsuboi N., Gerdes N., Schönbeck U., Libby P. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006 Mar.; 26(3): 611–7.
- Petrazzi L., Grassi D., Polidoro L., D'Aurelio A., Croce G., Properzi G., Tiberti S., Desideri G., Ferri C. Cardiovascular risk and cardiometabolic protection: role of glitazones // *J. Nephrol.* 2008 Nov.-Dec.; 21(6): 826–35.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N. Engl. J. Med.* 2004 Sep. 9; 351(11): 1106–18.
- Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // *Trends. Endocrinol. Metab.* 2003 Nov.; 14(9): 398–403.
- Diamant M., Heine R.J. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence // *Drugs*. 2003; 63(13): 1373–405.

37. Martens F.M., Visseren F.L., Lemay J., de Koning E.J., Rabelink T.J. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones // *Drugs*. 2002; 62(10): 1463–80.
38. Rasouli N., Raue U., Miles L.M., Lu T., Di Gregorio G.B., Elbein S.C., Kern P.A. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005 May; 288(5): E930–4.
39. Barnett A.H. Redefining the role of thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes. // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2009; 5(1): 141–51.
40. Di Gregorio G.B., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Varma V., Lu T., Miles L.M., Ranganathan G., Peterson C.A., McGehee R.E., Kern P.A. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone // *Diabetes*. 2005 Aug.; 54(8): 2305–13.
41. Bodles A.M., Varma V., Yao-Borengasser A., Phanavanh B., Peterson C.A., McGehee R.E. Jr., Rasouli N., Wabitsch M., Kern P.A. Pioglitazone induces apoptosis of macrophages in human adipose tissue // *J. Lipid. Res.* 2006 Sep.; 47(9): 2080–8.
42. Pasceri V., Wu H.D., Willerson J.T., and Yeh E.T. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators // *Circulation* 2000; 101: 235–8.
43. Verma S., Wang C.H., Weisel R.D., Badiwala M.V., Li S.H., Fedak P.W., Li R.K., and Mickle D.A. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35: 417–9.
44. Nakamura T., Ushiyama C., Shimada N., Hayashi K., Ebihara I., Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients // *J. Diabetes. Complications*. 2000 Sep.-Oct.; 14(5): 250–4.
45. Smith S.A. Central role of the adipocyte in the insulin-sensitising and cardiovascular risk modifying actions of the thiazolidinediones // *Biochimie*. 2003 Dec.; 85(12): 1219–30.
46. Greenberg A.S. The expanding scope of the metabolic syndrome and implications for the management of cardiovascular risk in type 2 diabetes with particular focus on the emerging role of the thiazolidinediones // *J. Diabetes. Complications*. 2003 Jul.-Aug.; 17(4): 218–28.
47. Marx N., Sukhova G., Murphy C., Libby P., Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro // *Am. J. Pathol.* 1998 Jul; 153(1): 17–23.
48. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., and Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*. 2001; 50: 2094–9.
49. Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L., Kruszynska Y.T., Norman R.A., Sinha M., and Olefsky J.M. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects // *Diabetes*. 2002; 51: 2968–74.
50. Derosa G., Gaddi A.V., Piccinni M.N., Ciccarelli L., Salvadeo S., Peros E., Ghelfi M., Ferrari I., Cicero A.F. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome // *Pharmacotherapy*. 2005 May; 25(5): 637–45.
51. Derosa G., Dangelo A., Ragonesi P.D., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Pricolo F., Salvadeo S., Montagna L., Gravina A., Ferrari I., Galli S., Paniga S., Cicero A.F. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome // *J. Int. Med. Res.* 2006 Sep.-Oct.; 34(5): 545–55.
52. Goldstein B.J., Weissman P.N., Wooddell M.J., Waterhouse B.R., Cobitz A.R. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006 Sep.; 22(9): 1715–23.

Берковская М.А. аспирант отделения терапии и патологии метаболизма
ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития
Адрес: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
Тел./факс: (499) 124-47-31
e-mail: abaita@rambler.ru

Бутрова С.А. к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма
ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития
Адрес: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
Тел./факс: (499) 124-47-31