

Профилактика и управление предиабетическими нарушениями углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом

профессор Т.Ю. Демидова, О.Р. Галиева

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО «Росздрава»

В последнее десятилетие огромное внимание врачей многих специальностей (терапевтов, кардиологов, эндокринологов, ревматологов, онкологов) уделяется симптомокомплексу, известному под названием «синдром X» или «метаболический синдром» (МС), включающему ожирение, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемию и артериальную гипертензию, в основе которого лежит феномен инсулинорезистентности (ИР). Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками данного синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран мира.

В июле 2005 г. проф. A.I. Vinik на 65-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, посвященной МС, представил гипотезу «тикающих часов». Суть этой гипотезы состоит в том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 65% случаев является причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Однако на самом деле риск сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с нарушениями гликемии, появляется гораздо раньше, чем диагностируется СД 2 типа. Таким образом, «часовой механизм бомбы» запускается задолго до клинических проявлений диабета [13, 18]. Метаанализ клинических исследований, включающий 95 783 больных, показал взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и повышения уровня глюкозы в плазме крови. При этом гликемия у обследованных была ниже, чем принятые на сегодняшний день пограничные значения для СД 2 типа [8]. В исследовании Norfolk cohort of the European Prospective investigation of cancer and nutrition также показана четкая взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистой патологии у мужчин и степенью нарушения углеводного обмена. Уже при повышении HbA_{1c} более 6% сердечно-сосудистая смертность увеличивалась, и каждый 1% HbA_{1c} повышал ее риск на 28% [15], и это независимо от возраста, уровня артериального давления (АД), холестерина, массы тела и

табакокурения. Необходимость раннего выявления гипергликемии подтверждает и исследование R. Hamman, который в рамках Diabetes Prevention Program (DPP) исследовал 890 человек на предмет ретинопатии. Ретинопатия была выявлена у 7,6% в группе из 302 человек с предиабетическими нарушениями гликемии и у 12,5% в группе из 588 больных диабетом — характерное для СД 2 типа поражение сосудов глазного дна начинается раньше, чем ставится диагноз «диабет» [12, 23].

Таким образом, состояние, которое принято считать «предиабетом» является предиктором не только СД, но и сердечно-сосудистых заболеваний. Отсюда возникает закономерный вопрос: не пора ли снижать планку диагностических критериев диабета?

В декабре 2006 г. ВОЗ и Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation — IDF) во время работы 19-го Международного конгресса по сахарному диабету (Кейптаун, ЮАР) представили дополненное руководство по диагностике и классификации сахарного диабета (СД) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) [24]. Дополнения отражают новую информацию о связи уровня гликемии и состояния здоровья, появившуюся с момента выхода в свет в 1999 г. предыдущего издания руководства ВОЗ. Критерии диагноза СД были пересмотрены Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association — ADA) еще в 2003 г. ADA рекомендовала снизить пороговые показатели гликемии натощак для установления диагноза с 6,1 до 5,6 ммоль/л. Хотя критерии диагностики НТГ оставались прежними, ВОЗ и IDF в новом руководстве рекомендованы такие диагностические критерии: для СД — $\geq 7,0$ ммоль/л, НТГ — 6,1 ммоль/л глюкозы в плазме.

Диагностические критерии МС

В апреле 2005 г. на 1-м Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине были выдвинуты единые, ставшие более жесткими, критерии МС [4]. В отличие от ранее существующих критериев МС (WHO, NCEP-ATP111, ADA), принципиально новой позицией является утверждение абдоминального ожирения основным диагностическим критерием с изменением пара-

метров окружности талии для мужчин >94 см, для женщин >80 см у европеоидной расы при сочетании как минимум с двумя из следующих факторов:

- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $<1,03$ ммоль/л у мужчин и $<1,29$ ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение САД >130 мм рт. ст. и ДАД >85 мм рт. ст.;
- повышение глюкозы венозной плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л или ранее установленный СД 2 типа.

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует «платиновый стандарт» диагностики — исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, которые следует изучать для оценки их роли в развитии ИБС и/или СД 2 типа: нарушения распределения жировой ткани (распределение жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сосудистые нарушения, связанные с повышением АД (эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия (МАУ), провоспалительный статус (С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-6), протромботический статус. Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам.

Лечение

Базовой стратегией в лечении МС является модификация образа жизни и лечение ожирения. В многочисленных исследованиях было убедительно показано, что снижение массы тела у больных МС достоверно уменьшает кардиоваскулярные риски:

- снижается АД;
- улучшается липидный профиль.

Именно поэтому трудно переоценить роль модификации образа жизни в лечении МС. В исследовании DPS (Diabetes Prevention Study), проведенном в Финляндии, за 3,2 года наблюдения кумулятивная частота развития СД в группе вмешательства составила 11% против 23% в группе контроля [16, 25]. Снижение относительного риска развития СД в группе вмешательства по этим исследованиям составило 46% и 58% соответственно. Активное изменение образа жизни у пациентов с НТГ было более эффективным, чем изолированное применение медикаментозных препаратов. Так, в исследовании USDPP (US Diabetes Prevention Program), выполненном в США, при использовании комбинации диеты и активизации физической активности в течение 3 лет достигалось снижение относительного риска развития СД 2 на 58% против 31% в группе, получавшей только метформин в дозе 850 мг два раза в сутки без изменения образа жизни пациентов [3].

Но на практике большинству пациентов с МС приходится подключать лекарственную терапию ожирения. Выбор лекарственного препарата при высоком риске развития ИБС и СД 2 определяется необходимостью одновременного воздействия как на массу

тела, так и на сердечно-сосудистые факторы риска. В настоящее время в России зарегистрировано лишь два препарата для длительной терапии ожирения.

Орлистат — конкурентный ингибитор липазы, снижающий всасывание жира в кишечнике. Результаты исследования XENDOS (XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) показали, что применение орлистата в сочетании с диетотерапией и увеличением физической активности более эффективно, чем только изменение образа жизни, в предупреждении развития СД 2, способствует более эффективному уменьшению массы тела, улучшению показателей липидного обмена и АД и более стойкому удержанию достигнутых результатов, при хорошей переносимости и безопасности применения орлистата в течение 4 лет [22].

Сибутрамин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы (ЦНС). Результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности применения сибутрамина с целью снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет (Sibutramin Trial in Obesity Reduction and Maintenance — STORM) показали: 93% исследуемых в группе сибутрамина достигли клинически значимого уменьшения массы тела ($\geq 5\%$). Удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% — в группе плацебо. В исследовании STORM также отмечено снижение уровня ТГ на 20% и повышение холестерина ХС ЛПВП на 21% [14].

В июле 2006 г. Евросоюз одобрил применение *римонабанта* для лечения ожирения. Этот препарат является первым из класса блокаторов эндоканнабиноидных рецепторов-1. Селективно блокируя эти рецепторы в головном мозге и периферических органах, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы, римонабант уменьшает гиперреактивность эндоканнабиноидной системы. Евросоюз одобрил применение препарата в дозе 20 мг/сут, как дополнение к диете и физическим упражнениям, в лечении пациентов с избыточным весом, а также сопутствующими факторами риска — СД 2 и дислипидемией.

В целом, более 6600 пациентов приняли участие в 4 испытаниях римонабанта. Из них 3 (RIO-Lipids, Europe, North America) включали пациентов с ожирением без диабета, а одно (RIO-Diabetes) — больных с ожирением и СД 2, получающих оральные сахароснижающие препараты. Было продемонстрировано, что римонабант в дозе 20 мг/сут улучшает профиль факторов метаболического и сердечно-сосудистого риска по сравнению с плацебо; уменьшаются окружность талии и бедер, улучшается липидный обмен и показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [20]. Особенно важно, что положительная динамика уровней HbA_{1c}, ХС ЛПВП и ТГ не объясняется одним снижением веса. В то же время в июле 2007 г. Консультативный комитет Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) проголосовал против того, чтобы рекомендовать FDA одобрить препарат Zimulti® (римонабант, «sanofi-aventis»)

для лечения пациентов с избыточной массой тела из-за рисков, связанных с его применением [10]. Консультативный комитет отметил, что имеющихся данных недостаточно для оценки безопасности. Кроме того, эффективность препарата в уменьшении массы тела не оправдывает опасности, которой подвергается пациент из-за побочных реакций со стороны психики и нервной системы. Это решение было вынесено после изучения всех имеющихся данных относительно применения римонабанта у 125 тыс. больных. В частности, участников клинических испытаний, у которых применяли римонабант, примерно в 2 раза чаще посещали мысли о суициде по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Кроме того, 3 пациента, принимавших римонабант, совершили самоубийство.

Интересным направлением в лечении ожирения является применение миметиков инкретина. У пациентов с СД 2 исследовался агонист кишечного глюкагоноподобного пептида GLP-1. На уровне ЦНС GLP-1 воздействует на гипоталамические центры насыщения, что приводит к снижению аппетита и массы тела. На основе действия GLP-1 создан фармакологический препарат «Экзенатид» («Byetta», Eli Lilly), являющийся активатором рецепторов GLP-1. По результатам открытого исследования (82–104 нед терапии) получено достоверное снижение ТГ и АД, повышение ХС ЛПВП. Эти изменения сочетались со снижением на 1,2% HbA_{1c} и уменьшением массы тела более чем на 4 кг. Есть основания полагать, что в будущем системы GLP-1 будут широко применяться для лечения ожирения и МС [26].

В настоящее время как минимум 20 компаний, включая Merck, ISIS Pharmaceutical и др., сосредоточились на работе над так называемым антисмысловым препаратом *ISIS 113715*, который ингибирует фермент РТР1β (протеинтирозинфосфатаза-1β) [1]. Исследования на животных показали, что те, у кого уровень РТР1β низок, имеют худощавое телосложение.

На 67-м Ежегодном научном заседании ADA, проходившем в Чикаго в июне 2007 г., американская компания «DiObex Inc.» представила результаты клинического исследования (КИ) фазы II препарата *DIO-902 (2S4R-энантиомер кетоконазола)*. DIO-902 является ингибитором 11-бета-гидроксилазы, поэтому при его применении у больных СД 2 происходит торможение образования перехода кортизона в кортизол. Применение DIO-902 в дозах 200, 400 и 600 мг на протяжении 14 дней на фоне коррекции образа жизни и применения метформина позволяло улучшить контроль гликемии (нормализация показателей HbA_{1c}, фруктозамина и глюкозы). Кроме того, у пациентов значительно снижался уровень С-реактивного белка, а также наблюдалось дозозависимое снижение уровней ХС общ. и ХС ЛПНП. Переносимость энантиомера кетоконазола была хорошей, исключение — высокая частота слабых побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Исследователи считают, что DIO-902 является многообещающей разработкой и сможет стать новым препаратом для терапии СД 2 и метаболического синдрома [19].

С учетом значительного повышения рисков сердечно-сосудистых осложнений при гипергликемии

лечить ее следует уже на этапах нарушенной гликемии натощак (НГН) и НТГ, предотвращая развитие СД 2. Так же как и при лечении ожирения, помимо диеты должна своевременно подключаться и лекарственная терапия. Интерес представляет широко известное исследование STOP-NIDDM, позволяющее оценить эффективность снижения постпрандиальной гипергликемии при применении *акарбозы* на риск развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с НТГ [7]. Частота развития СД в группе, принимавшей акарбозу, была на 25% ниже. Переход от НТГ к нормальной толерантности к глюкозе увеличился на 30%, что сопровождалось благоприятным воздействием на состояние сердечно-сосудистой системы. Относительный риск развития артериальной гипертензии снизился на 34%, инфаркта миокарда — на 91%, а в общем риск развития любого сердечно-сосудистого события — на 49% [6].

Исследования DPS, USDPP, XENDOS, STORM, STOP-NIDDM доказали, что изменение образа жизни (гипокалорийная диета и повышение физической активности) само по себе является терапевтическим фактором в стратегии ведения МС.

Применение *метформина* у больных МС является патогенетически обоснованным, так как механизм действия этого препарата обеспечивает улучшение действия инсулина на уровне печени. В исследовании USDPP (United States Diabetes Prevention Program) пациенты с нарушенной толерантностью к углеводам были разделены на три группы: плацебо, метформин 850 мг дважды в сутки, группа интенсивной модификации образа жизни (снижение массы тела на 7% + 150 минут физических упражнений в неделю). Диагноз метаболического синдрома ставился в соответствии с критериями National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (АТР III). 53% пациентов имели метаболический синдром на момент включения в исследование. Случаи метаболического синдрома редуцировались на 41% в группе модификации образа жизни и на 17% в группе метформина. Изменение образа жизни и терапия метформином достоверно снизили риск развития МС. Причем изменение образа жизни оказалось более эффективным в плане уменьшения риска развития диабета, чем терапия метформином: снижение риска перехода НТГ в СД 2 в группе изменения образа жизни составило 58%, а в группе метформина 31%. Однако следует учитывать, что в данном исследовании, как и в большинстве исследований по интенсивной модификации образа жизни, пациенты, рандомизированные в эту группу, имели индивидуального тренера, диетолога, возможность бесплатного доступа в тренажерный зал, что в реальной клинической практике, к сожалению, невозможно. Полученные результаты ни в коей мере не нивелируют эффективность лечения метформином [3].

Метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышая связывание инсулина с рецепторами. При лечении метформином ускоряется утилизация глюкозы инсулинзависимыми тканями, что обусловлено нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также сти-

муляцией синтеза белков-транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Метформин потенцирует неокислительный путь обмена глюкозы (синтез гликогена) и подавляет глюконеогенез из лактата, уменьшая, таким образом, гиперпродукцию глюкозы печенью и снижая гипергликемию натощак. Антиатерогенный эффект метформина проявляется в уменьшении печеночного синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и умеренном снижении ТГ. Метформин обладает анорексигенным действием, уменьшая тем самым степень ожирения. Комплекс эффектов метформина позволяет говорить о направленности действия этого препарата на разрыв порочного круга метаболического синдрома, а безопасность, доказанная многолетним успешным применением и клиническими исследованиями, делает метформин препаратом выбора в лечении МС.

Несомненным достижением последних десятилетий является открытие новой группы препаратов для лечения ИР — тиозолидиндионов (глитазонов, сенситайзеров). **Росиглитазон (Авандия 4-8 мг, «Glaxo Smith Kline»; Роглит 4-8мг, «Gedeon Richter»)** снижает инсулинорезистентность периферических тканей, в большей степени на уровне мышечной и жировой тканей, чем на уровне печени. Механизм действия препарата осуществляется посредством связывания с PPAR-γ рецепторами, которые регулируют синтез белков, участвующих в углеводном и липидном обмене. Активация PPAR-γ приводит к снижению экспрессии гена лептина, уменьшает уровень ФНО-α, который повышает ИР и подавляет секрецию инсулина β-клетками. Дополнительными механизмами действия росиглитазона являются: влияние на экспрессию генов-переносчиков глюкозы (в частности, GLUT-4), стимуляция дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, которые обладают большей чувствительностью к инсулину. Помимо этого, данный препарат усиливает секрецию адипонектина, обладающего кардиопротективными свойствами, и снижает синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Важным клиническим эффектом действия росиглитазона является, помимо улучшения гликемического контроля, гиполипидемическое действие: повышение уровня ЛПВП, снижение уровня ТГ и изменение соотношения ЛПНП в сторону увеличения числа более крупных, менее атерогенных частиц. На фоне его применения уменьшается выраженность МАУ, умеренно снижается АД. За счет этого росиглитазон может приостанавливать развитие сердечно-сосудистых осложнений СД 2. Препараты данной группы оказывают также протективное действие в отношении β-клеток, что может быть связано не только со снижением липотоксического действия СЖК, но и непосредственного воздействия тиозолидиндионов на процессы апоптоза [2]. Положительные эффекты тиозолидиндионов на углеводный и липидный метаболизм могут быть использованы не только в терапии СД, но и у пациентов с НТГ. Ранее проведенными исследованиями доказано восстановление нормогликемии у данной категории больных на фоне применения тиозолидиндионов.

Для оценки риска развития СД 2 у лиц с НТГ и/или НГН при использовании тиозолидиндиона было проведено исследование **DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)**, стартовавшее в июле 2001 г. и являющееся международным двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием. Оно проводилось в 191 центре в 21 стране мира [11]. В скрининг было включено 24592 человека старше 30 лет. Критериями включения являлись: НТГ, диагностированное при проведении теста на толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы крови натощак $>7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы $\geq 7,8 < 11$ ммоль/л), и/или НГН, при которой глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8 < 11$ ммоль/л. Исключались пациенты, уже имевшие нарушения углеводного обмена в анамнезе (в частности, гестационный СД). В исследование не включались пациенты, имевшие выраженную сердечно-сосудистую патологию, тяжелые заболевания почек и печени, а также систематически принимавшие кортикостероиды, препараты никотиновой кислоты, ингибиторы протеаз и психотропные средства. В ходе исследования анализировались: случаи развития СД, изменение толерантности к глюкозе: достижение нормогликемии натощак и постпрандиально (глюкоза плазмы крови $< 6,1$ ммоль/л натощак и $< 7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой), кроме этого отслеживалось развитие сердечно-сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, впервые возникшая стенокардия, желудочковые аритмии (потребовавшие реанимационных мероприятий), развитие поражения почек (появление и/или прогрессирование МАУ, протеинурии, повышение клиренса креатинина). В процессе исследования 5269 пациентов были рандомизированы и распределены на две группы: группа, принимавшая росиглитазон (2635 человек), и группа плацебо (2634 человека). Согласно дизайну исследования, в группе росиглитазона начальная доза препарата составляла 4 мг в сутки и титровалась до 8 мг в сутки через 2 месяца приема. Параллельно проводилась рандомизация в группу по приему рамиприла (в дозе, титруемой в течение исследования с 5 до 15 мг в сутки). Все участники исследования получали подробные рекомендации по правильному питанию и физической активности. Средний возраст участников исследования 54,7 года. Из них 59,2% исследуемых были женщины, 3028 (57%) имели НТГ, 739 (14%) — изолированное НГН, 1502 (29%) — оба нарушения углеводного обмена. Несмотря на то что в исследование включались пациенты с относительно невысоким кардиоваскулярным риском, у 44% участников исследования имела место АГ, у 36% — гиперлипидемия, у 27% — регистрировались различные отклонения ЭКГ-параметров, средний уровень АД составил 136/83 мм рт. ст. [9]. Средний период наблюдения составил 3 года. Результаты исследования DREAM продемонстрировали, что развитие СД 2 может быть приостановлено. Совокупная заболеваемость СД составила 35,6%, она была достоверно ниже в группе, принимав-

шей росиглитазон — 10,6%, против 25% — в группе плацебо (280 и 658 чел. соответственно). Данное клиническое исследование показало, что применение росиглитазона в суточной дозе 8 мг вместе с рекомендациями по изменению образа жизни достоверно снижает риск развития СД более чем у 60% пациентов из группы высокого риска. Абсолютный риск между группами росиглитазона и плацебо различался в среднем на 14,4%, это значит, что у каждого 7 участника исследования с НТГ или НГН, которым назначался росиглитазон в течение 3 лет, было предотвращено развитие СД. Лечение росиглитазоном не только уменьшило риск развития СД, но и увеличивало число пациентов, восстановивших нормальную толерантность к глюкозе. Более 50% пациентов из группы росиглитазона имели глюкозу плазмы натощак менее 6,1 ммоль/л, 38,6% — менее 5,6 ммоль/л. В группе плацебо данные показатели составили 30,3% и 20,5% соответственно. Таким образом, росиглитазон достоверно повышал вероятность достижения нормогликемии приблизительно у 70–80% участников, принимавших росиглитазон. На фоне приема росиглитазона концентрация глюкозы плазмы крови в среднем по группе была натощак на 0,5 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой снизилась на 1,6 ммоль/л, чем в группе плацебо. Это значительно уменьшило риск развития сердечно-сосудистых осложнений: относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний снижался на 8,6% [17].

Результаты по профилактике СД, достигнутые в исследовании DREAM, подобны показанным в клинических исследованиях с модификацией образа жизни и выше, чем показатели, представленные ранее с помощью использования метформина и акарбозы. Уменьшение случаев СД 2 у пациентов с НТГ и НГН было независимо от пола, возраста и этнической принадлежности участников, а также от исходного веса и характера распределения жировой ткани. Более того, снижение случаев заболеваемости СД происходило в группе, принимавшей росиглитазон, несмотря на повышение массы тела в среднем на 2,2 кг по сравнению с группой плацебо. Вероятно, это было обусловлено изменением распределения жировой ткани с преимущественным накоплением жира в периферических, а не висцеральных жировых депо. Это подтверждается уменьшением в группе росиглитазона отношения ОТ/ОБ без существенного изменения показателя ОТ, а только вследствие повышения ОБ в среднем на 1,8 см. Одной из целей исследования DREAM была оценка эффективности снижения уровня глюкозы на сердечно-сосудистую заболеваемость. Действительно, лечение росиглитазоном оказывало благоприятное влияние на риск развития артериальной гипертензии. САД и ДАД было достоверно ниже в группе росиглитазона на 1,7 и 1,4 мм рт. ст. соответственно. Совокупная сердечно-сосудистая заболеваемость в группе росиглитазона и плацебо существенно не различалась. Достоверно выше было лишь количество случаев сердечной недостаточности, которая была зафиксирована у 14 пациентов (0,5%) в группе росиглитазона и лишь у 2 (0,1%) в группе плацебо.

Возможность более частого развития застойной сердечной недостаточности у пациентов, принимающих тиазолидиндионы, активно изучается эндокринологами и кардиологами. Наиболее часто имеют место периферические отеки, одним из основных механизмов развития которых является прямое воздействие препаратов данной группы на собирательные трубочки почек с повышением реабсорбции натрия и воды. Перегрузка жидкостью может вызывать развитие застойной сердечной недостаточности у предрасположенных лиц с уже существующей сердечно-сосудистой патологией [21]. Количество участников с развившейся сердечной недостаточностью в данном исследовании недостаточно, чтобы делать выводы о возможной роли росиглитазона на данный процесс. При анализе причин прекращения лечения, отмечено, что наиболее частыми были: отказ пациента от приема препарата — 18,9% в группе росиглитазона и 16,75% исследуемых в группе плацебо; развитие отеков — 4,85% в группе росиглитазона и 1,6% в группе плацебо; по рекомендации врача прекратили участие в исследовании — 1,95% в группе росиглитазона и 1,5% исследуемых в группе плацебо; по причине прибавки веса отказалось от приема препарата — 1,9% в группе росиглитазона и 0,6% в группе плацебо; к редким причинам относились гипогликемические состояния (1 человек — в группе росиглитазона и 3 пациента — в группе плацебо).

Вопрос о целесообразности применения *секретогогов* инсулина у пациентов с МС, имеющих предиабетические нарушения гликемии, остается на сегодняшний день открытым. С одной стороны, «нормогликемия любой ценой» должна, вероятно, снизить сердечно-сосудистые риски, с другой — дополнительная секреция инсулина у лиц с НГН и НТГ может повлечь за собой увеличение гиперинсулинизма и ИР. В настоящее время продолжается ряд крупномасштабных исследований, посвященных профилактике СД 2 у пациентов с НТГ, ИР и ассоциированным сердечно-сосудистым риском. В исследовании NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) пациенты старше 50 лет с НТГ и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений были распределены в группы терапии вальсартаном (160 мг в день), натеглинидом (60 мг в день), их комбинацией или плацебо. Одна из гипотез исследования базируется на том, что натеглинид (патогенетически не оправданный при МС, так как повышает секрецию инсулина) в результате контроля постпрандиальной гликемии способен уменьшить количество случаев конверсии НТГ в СД 2 и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Таким образом, в результате этого исследования будет получен ответ на вопрос: «Действительно ли правомерен девиз “нормогликемия любой ценой” даже на предиабетических стадиях нарушения обмена углеводов?» Помимо того, интересные данные могут быть получены в группе вальсартана: способен ли вальсартан редуцировать сердечно-сосудистые события в группе с НТГ? Возможна ли профилактика СД 2 у пациентов данной группы под действием вальсартана? [5]

Назначение симптоматической терапии для лечения АГ, дислипидемии проводится на основе общих принципов применения гипотензивных и гиполипидемических препаратов. Назначая симптоматическую терапию гипотензивными и мочегонными препаратами, необходимо учитывать влияние этих препаратов на показатели липидного и углеводного обменов. Так, применение тиазидовых и петлевых диуретиков в высоких дозах может привести к повышению уровня ТГ, ХС_{общ.}, ХС ЛПНП. Эти нежелательные эффекты могут быть нивелированы назначением их в низких дозах в сочетании с диетой. Неселективные β-блокаторы в высоких дозах могут увеличивать уровень ТГ, приводить к усугублению ИР, развитию дислипидемии. Поэтому предпочи-

тельны ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, агонисты имидазолиновых рецепторов, α-блокаторы, селективные β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов. Больным с выраженной дислипидемией, не поддающейся коррекции диетотерапией, назначаются гиполипидемические препараты (группы статинов или фибратов).

Таким образом, на сегодняшний день наилучшие результаты по профилактике СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений в группах пациентов с предиабетическими нарушениями углеводного обмена и МС были получены на фоне изменения образа жизни и коррекции инсулинорезистентности с применением росиглитазона. Однако остается множество нерешенных вопросов, требующих дополнительных исследований.

Л и т е р а т у р а

- Аметов А.С., Дедов И.И. Эндокринология – вчера, сегодня, завтра. Русский медицинский журнал, 2005, том 13, №6 (230):с.288-294.
- Клебанова Е.М., Креминская В.М., Балаболкин М.И. Розиглитазон и другие тиазолидиндионы в лечении сахарного диабета типа 2 Фарматека; 2005, №3(99), стр.14-19.
- Am. College of Physicians. The effect of diet and exercise or Metformin on the metabolic syndrome. AHJ 2005; 142 (8):1–42.
- Barclay L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with Sir George Alberti, MA, DPhil, BMBCCh. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/504382> Accessed July 8, 2005.
- Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. Eur Heart J 2003; 5: 13–8.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial Lancet;2002;359:2072-2077.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003 Jul 23; 290 (4): 486–94.
- Cleary P, Orchard T, Zinman B et al. Coronary calcification in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group. Program and abstracts of the American Diabetes Association 63rd Annual Scientific Sessions; June 13–17, 2003; New Orleans, Louisiana.
- Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial www.thelancet.com (published online September 15, 2006).
- FDA panel gives thumbs down to Rimonabant www.cardiologytoday.com/200707/fda.asp.
- Gerstein H.C., Yusuf S, Holman R, Bosh J, Pogue J Rationale, design and recruitment characteristics of large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial Diabetologia 2004;47:1519-1527
- Hamman R. Late-breaking trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683–9.
- James W.P.T., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., et al: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. Lancet 2000, 356: 2119-2125.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141: 413–20.
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabet Care 2003; 26: 3230–6.
- Nestro RW et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: the consensus statement from the AHA and ADA Circulation 2003; 108:2941-2948.
- Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
- Program and abstracts of the 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-23, 2007; Chicago, USA. Presented June 22, 2007
- Scheen A. Late breaking clinical trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California.
- Semencovich CF TZDs and diabetes: testing the waters Nat Med 2005;11:822-824
- Targerson JS. XENDOS – a Unique Advantage Abstract Book Satellite Symp, May 2003, Helsinki.
- The Diabetes Prevention Program Research Group (2003) Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program Diabetes 52:A58.
- The 19th World Diabetes Congress, organized by the IDF, Cape Town, South Africa, 3-7 December, 2006. www.idf2006.org.
- Tuomilehto J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance N Engl J Medicine 2001;344:1343-1350.
- Kendall DM, Kim D, Poon T et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 weeks. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California.