

Эффективность применения препарата Роглит у больных сахарным диабетом 2 типа

д.м.н. Т.И. Романцова, Г.Е. Волкова, О.В. Роик, И.В. Полубояринова

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова
(зав. кафедрой – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов)

Инсулинорезистентность — состояние, при котором нормальный либо избыточный уровень инсулина вызывает «субнормальный», недостаточный биологический эффект тканей — представляет собой ключевой патогенетический фактор сахарного диабета 2 типа (СД2). Инсулинорезистентность развивается задолго до клинической манифестации СД2. Адекватная секреторная активность β -клеток поджелудочной железы в течение определенного периода позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии. Прогрессирующее снижение функции β -клеток на фоне инсулинорезистентности приводит к гипергликемии [1]. Даже в отсутствии явных нарушений углеводного обмена инсулинорезистентность ассоциируется с атерогенными изменениями липидного профиля, артериальной гипертензией, нарушениями фибринолитических свойств крови, возрастанием продукции провоспалительных биологически активных веществ, что закономерно приводит к повышению риска сердечно-сосудистой патологии в 2–3 раза [19].

История тиазолидинионов (троглитазон, пиоглитазон, росиглитазон) как препаратов, снижающих инсулинорезистентность (сенситайзеров инсулина), берет свое начало с 1997 г. Гепатотоксичность троглитазона явилась причиной его исключения из клинической практики в 2000 г. В настоящее время наряду с пиоглитазоном, в процессе клинических исследований продолжается изучение эффективности и безопасности росиглитазона.

Росиглитазон является синтетическим лигандом для активируемых пролифератором пероксисом рецепторов γ (PPAR γ). Исходно все три известные на сегодняшний день изоформы ядерных рецепторов PPAR γ (α , δ/β , γ) относились к группе рецепторов-сирот, поскольку в качестве их активаторов были известны лишь внешние факторы. «Усыновление» подобных рецепторов-сирот происходит после идентификации их внутренних лигандов, определения генов-мишеней и физиологических функций [2].

В процессе исследований было установлено, что естественными, природными лигандами для PPAR γ являются жирные кислоты и их метаболиты. Как и другие ядерные рецепторы, PPAR γ включают 4 основных домена: N-терминальный лиганд-независимый домен, регулирующий активность PPAR; ДНК — связывающий домен, обеспечивающий объединение с элементом ответа PPAR генов-мишеней (PPAR response element);

домен для ко-факторов и C-терминальный лиганд-связывающий домен. В неактивном состоянии рецептор PPAR γ объединен с белками-корепрессорами. Под действием внешних либо внутренних лигандов происходит активация рецептора PPAR γ . Активированный рецептор PPAR γ формирует комплекс с ретиноидным X рецептором (RXR) и в виде гетеродимера соединяется с элементом ответа генов — мишеней, затем происходит диссоциация с корепрессорами с последующим присоединением белков — коактиваторов. Разнообразие биологических ответов при активации либо инактивации рецепторов PPAR γ определяется уровнем их экспрессии в тканях, химическими свойствами и концентрацией специфических лигандов, а также особенностями белков-корепрессоров [4, 8, 15].

Наибольшая экспрессия рецепторов PPAR γ отмечается в жировой ткани, в меньшей степени они присутствуют в кишечнике, сердце, легких, печени, селезенке, головном мозге, клетках эпителия и макрофагах. Основными физиологическими функциями рецепторов PPAR γ являются: регуляция адипогенеза, контроль липидного обмена и обеспечение нормальной чувствительности тканей к инсулину [18, 19].

Взаимодействие росиглитазона с рецепторами PPAR γ сопровождается снижением инсулинорезистентности при СД2 благодаря участию целого ряда механизмов, важнейшими из которых являются:

- формирование адипоцитов малых размеров, способность которых накапливать свободные жирные кислоты превышает возможности крупных жировых клеток;
- снижение содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах;
- подавление эктопии жира в «тощие», безжировые ткани и органы: мышцы, сердце, печень, поджелудочную железу и др.;
- повышение уровня адипонектина, обладающего антидиабетогенным и антиатерогенным эффектами;
- снижение содержания макрофагов в жировой ткани;
- снижение концентрации диабетогенных провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, резистина;
- активация транспортеров глюкозы GLUT4 [6, 7, 12, 14, 16, 20].

Восстановление чувствительности тканей к инсулину способствует сохранности инсулинсекреторной активности β -клеток [9].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат росиглитазона — Роглит («Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия).

Цель исследования

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата «Роглит» в качестве монотерапии, а также в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (препараты сульфонилмочевины, метформин) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Открытое несравнительное нерандомизированное исследование эффективности и безопасности Роглита длительностью 24 недели проводилось на базе кафедры эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова. В исследование планировалось включить 30 пациентов обоего пола, страдающих СД2 типа, из них 10 больных должны были получать монотерапию Роглитом и 20 — комбинированную терапию.

Критерии включения:

- мужчины и женщины с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 18 до 65 лет;
- уровень гликированного гемоглобина $>6,5\%$ и $<11\%$;
- желание пациента принять участие в клиническом исследовании и выполнять требования протокола;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения:

- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III–IV класса, инфаркт миокарда в течение 6 предшествующих месяцев, сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA);
- состояние кетоацидоза;
- сахарный диабет тяжелого течения;
- повышенная чувствительность к тиазолидиндионам;
- злокачественные новообразования;
- злоупотребление алкоголем;
- психические расстройства;
- беременность, лактация.

Критерии эффективности лечения:

Первичные:

- снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак.

Вторичные:

- снижение индекса НОМА, уровня иммунореактивного инсулина натощак (ИРИ);
- изменение параметров липидного спектра (триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП);

Критерии безопасности:

- частота возникновения и характер нежелательных явлений;
- частота и тяжесть эпизодов гипогликемии;
- оценка возникновения периферических отеков;

- динамика массы тела;
- лабораторные показатели (общий и биохимический анализы крови);
- данные ЭКГ.

Всем больным исходно назначался Роглит в дозе 4 мг в сутки, при необходимости доза увеличивалась до 8 мг в сутки. Контрольные визиты осуществлялись на 12-й и 24-й неделе исследования.

На 12-й неделе терапии оценивались антропометрические показатели: масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), исследовался общий и биохимический анализы крови (креатинин, АСТ, АЛТ, КФК, глюкоза), проводилась ЭКГ в динамике, фиксировались гипогликемические состояния и другие нежелательные явления. На 24-й неделе, помимо вышеуказанных параметров, определялся уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ), показатели липидного спектра. Все пациенты, включенные в исследование, его завершили.

Измерение абсолютных значений длины тела проводилось по стандартному ростомеру, абсолютных значений массы тела — по электронным весам Weighingsystem (Tanita Corporation, Япония). Индекс массы тела рассчитывался по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$. Окружность талии (ОТ) измерялась на середине расстояния между краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии.

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Immulite 2000 («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США). Уровень глюкозы оценивался глюкозооксидантным методом на аппарате «Kone Lab 60» (USA). Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли методом катионнообменной хроматографией высокого давления на лабораторном анализаторе DiaSTAT («BIO-RAD», Франция).

Наличие инсулинорезистентности косвенно оценивалось по индексу НОМА (Homeostasis model assessment), который рассчитывался по формуле: $\text{ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение индекса НОМА более 2,77 расценивалось как наличие инсулинорезистентности.

Показатели липидного обмена — общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) — определялись иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе «Kone Lab 60» (USA). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли по формуле Фридвальда.

Для оценки безопасности применения препарата проводились общий и биохимический анализы крови, электрокардиография (ЭКГ).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета STATISTICA 5,5 (StatSoft Inc., США). Данные в тексте и таблицах для выборок с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана; 25 и 75 процентиля. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни (показатель U), сравнение связанных групп по количественным признакам осу-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Me [25;75]
Количество (n)	30
Мужчины (n)	10
Женщины (n)	20
Возраст, лет	53
ИМТ, кг/м ²	31,6 [27,7; 34,5]
Гликированный гемоглобин, %	7,7 [7,1; 7,9]
Общий холестерин, ммоль/л	5,48 [4,68; 5,81]
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,15 [2,84; 3,70]
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	мужчины 0,98 [0,91; 1,09] женщины 1,23 [1,07; 1,37]
ТГ, ммоль/л	1,20 [1,4; 2,7]

Таблица 2

Характеристика пациентов 1 и 2 группы

Параметры	1 группа (монотерапия)	2 группа (комбинированная терапия)
Количество (n)	10	20
Мужчины (n)	3	7
Женщины (n)	7	13
Возраст, лет	51	53
ИМТ, кг/м ²	32,1 [28,7; 36,1]	31,3 [27,7; 34,8]
HbA _{1c} , %	6,9 [6,7; 7,1]	7,9 [7,7; 8,1]
Общий холестерин, ммоль/л	5,09 [4,59; 5,59]	5,65 [4,85; 6,04]
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,77; 3,7]	3,16 [2,86; 3,77]
ТГ, ммоль/л	1,48 [1,1; 2,0]	2,56 [1,61; 2,9]

существовало с использованием критерия Уилкоксона (показатель W). За критический уровень значимости p при проверке гипотез принят показатель 0,05.

Общая характеристика больных

В исследование было включено 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 35 до 65 лет, средний возраст составил 53 года, ИМТ — в среднем 31,6 кг/м² [27,7; 34,5]. Ожирение носило преимущественно абдоминальный

характер: окружность талии у женщин составила 108,8 [99,5; 112] см, у мужчин — 113,7 [108,0; 120,0] см. Уровень гликированного гемоглобина исходно составил 7,7% [7,1; 7,9]. Практически у всех больных наблюдалось повышение уровня общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов. Общая характеристика группы представлена в табл. 1.

Все больные прошли обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом 2 типа», владели навыками рационального питания, самоконтроля, принципами предупреждения острых и поздних осложнений сахарного диабета.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В первой группе Роглит назначался в качестве монотерапии, во второй группе — в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) — метформином, препаратами сульфонилмочевины (табл. 2). До включения в исследование 7 больных в первой группе находились на диетотерапии, остальные получали ПССП. В группе комбинированной терапии 19 человек получали метформин, из них 16 получали метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, один пациент находился на терапии препаратами сульфонилмочевины. В ходе исследования гиполипидемическая терапия, которую получали 6 больных, не менялась.

Результаты исследования

Оценка показателей углеводного обмена

На фоне применения Роглита в обеих группах отмечено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена (табл. 3, табл. 4). Так, в группе монотерапии к 12 неделе лечения уровень гликированного гемоглобина по сравнению с исходными значениями снизился на 1,4%, к 24 неделе — на 0,9%. В группе комбинированной терапии через 12 недель разница по HbA_{1c} составила 1,3%, через 24 недели — 0,9%.

Оценка степени компенсации углеводного обмена показала, что на этапе скрининга в группе монотерапии 1 пациент имел неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (гликированный гемоглобин >7,5%), 3 (40%) больных находились на стадии субкомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} от 7,1 до 7,5%), у остальных 6 больных уровень гликированного гемоглобина находился в пределах от 6,5 до 7,0%.

На 12-й и 24-й неделе исследования все больные данной группы достигли компенсации сахарного диабета (гликированный гемоглобин <7,0%) (рис. 1).

Аналогичные данные были получены в группе пациентов, получающих комбинированную терапию. В данной группе исходно неудовлетворительную компенсацию (HbA_{1c}>7,5%) углеводного обмена имели 17 человек (85%), трое (15%) находились в субкомпенсации (HbA_{1c} от 7,1 до 7,5%). На 12 и 24 неде-

Таблица 3

Показатели углеводного обмена на фоне монотерапии Роглитом

Показатель	Исходно	Через 12 недель	через 24 недели
HbA _{1c} , %	6,9 [6,7; 7,1]	5,5 [5,2; 6,4]*	6,0 [5,3; 6,8] *
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1 [6,8; 7,7]	6,0 [5,5; 6,3] *	6,4 [5,6; 6,7]

* $p<0,01$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 4

Показатели углеводного обмена на фоне терапии Роглитом в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

Показатель	Исходно	Через 12 недель	через 24 недели
HbA _{1c} , %	7,9 [7,7; 8,1]	6,6 [6,2; 7,3]**	7,0 [6,4; 7,45]*
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,7 [7,6; 9,6]	7,0 [6,0; 8,6]**	8,1 [6,8; 9,3]*

* $p<0,01$; ** $p<0,001$ по сравнению с исходными показателями

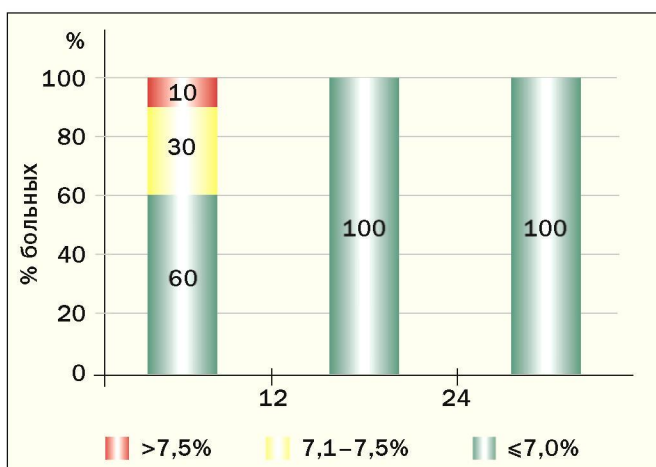


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии Роглитом

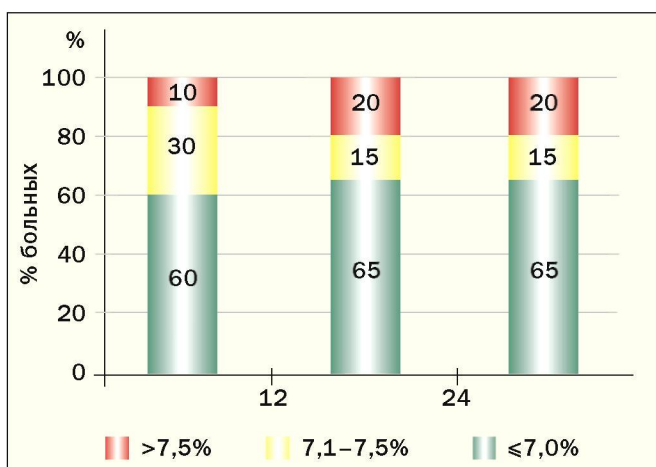


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии Роглитом в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

ле компенсации достигли 13 пациентов (65%), у 3 человек была получена субкомпенсация, остальные 4 участника исследования по-прежнему находились в декомпенсации (рис. 2).

У большинства пациентов, включенных в исследование, выявлено наличие инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА, при этом статистически значимых различий в первой и второй группах не получено. Индекс НОМА в среднем исходно составил 3,9 [3,4–5,0] и 5,1 [4,1–8,4] в первой и второй группах соответственно. При оценке индекса НОМА в динамике

Таблица 5

Значение ИРИ и индекса НОМА на фоне монотерапии Роглитом

Показатель	Исходно	Через 24 недели
ИРИ, мЕд/мл	11,8 [10,6–12,0]	9,0 [8,0; 15,0]**
НОМА	3,9 [3,4–5,0]	2,5 [2,0; 4,5]**

Значение ИРИ и индекса НОМА на фоне терапии Роглитом в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

Показатель	Исходно	Через 24 недели
ИРИ, мЕд/мл	15,0 [9,1–17,5]	10,0 [8,0; 15,5]***
НОМА	5,1 [4,1–8,4]	3,9 [3,3; 5,9]***

** $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями

*** $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 6

Показатели липидного обмена на фоне монотерапии Роглитом

Показатель	Исходно	Через 24 недели
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [4,6–5,6]	5,5 [5,0; 6,6]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,8; 3,7]	3,5 [3,0–4,6]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9–1,1]	1,17 [1,1–1,3]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1–2,0]	1,5 [1,0–2,2]

$p > 0,05$

Таблица 7

Показатели липидного обмена на фоне терапии Роглитом в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

Показатель	Исходно	Через 24 недели
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 [4,9–6,0]	6,4 [5,1; 7,5]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,9; 3,8]	4,1 [3,2–4,6]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0–1,4]	1,1 [1,0–1,4]
ТГ, ммоль/л	2,6 [1,6–2,9]	2,3 [1,3–3,0]

$p > 0,05$

на фоне терапии Роглитом отмечено статистически значимое снижение данного показателя до 2,5 в группе монотерапии и до 3,9 в группе комбинированной терапии.

Схожие результаты получены при исследовании иммунореактивного инсулина (ИРИ). В обеих группах выявлено статистически значимое снижение ИРИ на 24 неделе, в группе монотерапии уровень ИРИ снизился с 11,8 до 9,0 мЕд/мл, в группе комбинированной терапии – с 15 до 10 мЕд/мл (табл. 5).

Таким образом, как показали расчеты относительных показателей, в среднем за период наблюдения в группе монотерапии уровень НвА1с снизился на 11,8%, уровень НОМА – на 34,4%. В группе комбинированной терапии уровень НвА1с уменьшился на 12,5%, уровень НОМА – на 18,1%. Суммарно целевые показатели НвА1с ($< 7\%$) были достигнуты у 23 больных (77%).

Оценка показателей липидного обмена

Результаты выполненных ранее исследований влияния росиглитазона на показатели липидов у больных СД2 достаточно противоречивы. В целом, как правило, уровень ХС ЛПВП возрастает, однако при этом может отмечаться и увеличение содержания ХС ЛПНП; содержание триглицеридов в ряде случаев может повышаться на 19%, либо снижаться в пределах 2% [3, 5, 10, 11, 17].

В нашем исследовании исходно при оценке показателей липидного обмена достоверных различий между первой и второй группами не получено, также не было выявлено значимой разницы в показателях липидного спектра в зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

У 9 из 10 пациентов первой группы выявлены нарушения липидного обмена: повышение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП. На фоне терапии Роглитом отмечалась тенденция к повышению уровня холестерина ЛПВП, тем не менее, данные изменения являлись статистически не значимыми. При оценке содержания общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПНП через 24 недели терапии статистически значимой динамики

Таблица 3

Показатели массы тела и окружности талии на фоне терапии Роглитом

Показатель	Исходно	Через 12 недель	через 24 недели
Группа монотерапии			
Масса тела, кг	92,3 [89,0–100,0]	89,1 [83,8–97,0]	91,9 [89,0–100,0]
ОТ, см	106 [101,1–111,0]	106,3 [103,0–110,0]	107,7 [105,0–114,0]
Группа комбинированной терапии			
Масса тела, кг	94,5 [90,0–104,0]	94,3 [90,5–103,0]	94 [90,7–103,7]
ОТ, см	111,0 [104–119]	109,0 [101,5–118,5]	110,7 [101,5–119,0]

p>0,05

также не получено (табл. 6). На момент завершения исследования нарушение липидного обмена по-прежнему наблюдалось у тех же 9 пациентов.

Во второй группе нарушения в липидном спектре присутствовали у 17 пациентов (85%), статистически значимых изменений за период наблюдения не зарегистрировано (табл. 7). На момент завершения исследования дислипидемия наблюдалась у 18 человек (90%).

Переносимость и безопасность

В ходе исследования у одного пациента было выявлено снижение уровня лейкоцитов, что гематологом было расценено как реакция на получаемую антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота), после отмены которой отмечена нормализация уровня лейкоцитов.

В группе пациентов находящихся на монотерапии Роглитом эпизодов гипогликемии не зафиксировано. Во второй группе лишь у одного пациента, получающего препарат из группы сульфонилмочевины – глимепирид, отмечены случаи симптоматических гипогликемий, купирующихся пероральным приемом углеводов, что потребовало уменьшение дозы глимепирида.

С целью оценки безопасности приема Роглита проводилось исследование уровня креатинина, АСТ, АЛТ, КФК. Показатели креатинина, АСТ, АЛТ оставались в пределах допустимых значений. Повышение уровня КФК к 24-й неделе исследования наблюдалось у 3

пациентов, двое из которых получали гиполипидемическую терапию препаратами из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, один пациент регулярно принимал роаккутан 30 мг в сутки. Во всех трех случаях проведена отмена препаратов (росиглитазона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, роаккутана) с последующей коррекцией сахароснижающей терапии.

В рамках данного исследования в обеих группах статистически значимого увеличения массы тела, окружности талии не отмечено (табл. 3). Ни у одного пациента, включенного в исследование, не наблюдалось развития периферических отеков.

Принимая во внимание сведения о возможном повышении риска инфаркта миокарда на фоне терапии росиглитазоном [13], на каждом визите регистрировалась электрокардиограмма. За период наблюдения на фоне применения Роглита данных за ишемию миокарда не получено ни в одном случае.

Выводы

1. Применение Роглита (росиглитазона) в течение 24 недель позволило обеспечить целевые показатели гликированного гемоглобина и гликемии у большинства (77%) больных с сахарным диабетом 2 типа.

2. Терапия Роглитом способствовала снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, о чем свидетельствовала динамика показателей НОМА и ИРИ.

3. На фоне Роглита статистически значимых ухудшений липидного спектра не отмечалось.

4. Роглит хорошо переносился пациентами. За период наблюдения увеличения массы тела, признаков развития сердечной недостаточности, патологических изменений ЭГК, проявлений гепатотоксичности не зарегистрировано.

Л и т е р а т у р а

- Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. // Experimental Biology and Medicine. – 2001; 226: 13–26.
- Chawla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. // Science. – 2001; 294 (5548): 1866–1870.
- Cheng A.Y.Y., Fantus I.G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. // Can. Med. Assoc. J. – 2005; 172(2): 213–226.
- Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. // Endocr. Rev. – 1999; 20: 649–688.
- Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. // Diabetes. – 2004; 53: 43–50.
- H. Yki-Jarvinen. Thiazolidinediones. // N. Engl. J. Med. – 2004; 351(11): 1106–1118.
- Jiang, C., Ting, A.T. & Seed, B. PPAR- agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. // Nature. – 2001; 391: 82–86.
- Kintscher U., Law R.E. PPAR(gamma)-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005; 288(2): 287–291.
- Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001; 86: 280–288.
- Lee C., Olson P., Ronald M. Evans R. M. Minireview: Lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. // Endocrinology. – 2003; 144 (6): 2201–2207.
- Madan P. Effect of thiazolidinediones on lipid profile. // Can. Med. Assoc. J., August 16, 2005; 173(4): 344–344.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. // Diabetes. – 2001; 50: 2094–2099.
- Nissen S.E., Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. // N. Engl. J. Med. – 2007; 356(24): 2457–2471.
- Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. // J. Biol. Chem. – 2001; 276: 37731–37734.
- Schiffrin E. L., Amiri F., Benkirane K. Et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. Vascular and cardiac effects in hypertension. // Hypertension. – 2003; 42: 664–672.
- Shao D., Lazar M. A. Peroxisome proliferator activated receptor gamma, CCAAT/enhancer-binding protein alpha, and cell cycle status regulate the commitment to adipocyte differentiation. // J. Biol. Chem. – 1997; 272: 21473–21478.
- van Wijk J. P.H., de Koning E. J.P.; Martens E. P.; Rabelink J.T. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003; 23: 1744–1750.
- Walczak R., Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism. // J. Lipid. Res. – 2002; 43: 177–186.
- Willson T.M., Lambert M.H., Kliewer S.A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. // Annu. Rev. Biochem. – 2001; 70: 341–367.
- Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L. et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. // Diabetes. – 2002; 5: 2968–2974.

РОГЛИТ

росиглитазон



РОГЛИТ РЕШАЕТ ПРОБЛЕМЫ ЗАВТРАШНЕГО ДНЯ СЕГОДНЯ

РОГЛИТ решает ранее нерешённые задачи в лечении сахарного диабета II типа

- Активизирует ядерные PPAR γ рецепторы, повышает чувствительность тканей к инсулину
- Обеспечивает стабильный и длительный контроль гликемии
- Улучшает функцию и продлевает жизнь β -клеток поджелудочной железы
- Важно, что росиглитазон на 60% снижает риск развития сахарного диабета и летальных исходов у пациентов из группы риска по развитию СД*
- Преимущество в том, что росиглитазон восстанавливает толерантность к глюкозе у 38% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе*
- Способствует уменьшению висцерального жира
- Предотвращает прогрессирование СД и развитие осложнений
- Обладает высоким профилем безопасности, не вызывает гипогликемии и лактатацидоза
- Эффективен в монотерапии, а также в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и инсулином

* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial / The Lancet 2006; 368:1096-1105.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

**Сахарный
диабет
II типа**