УДК: 616.379-008.64-092:616.154:577.175.722

В.Д. Сыволап, В.Г. Каджарян, Д.А. Лашкул, С.М. Киселев

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: *інсулінорезистентність, дисліпідемія, цукровий діабет, тіазолідіндіони, статини, фібрати.*
Ключевый слова: *инсулинорезистентность, дислипидемия, сахарный диабет, тиазолидиндионы, статины, фибраты.*
Key words: *insulin resistance, dyslipidemia, diabetes mellitus, thiazolidinediones, statins, fibrates.*

В огляді наведено інформацію щодо проблеми метаболічного синдрому або інсулінорезистентності. Метаболічний синдром – кластер клінічних ознак, сукупність яких є суттєвим фактором ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету II типу. Є достатня кількість підстав для проведення комплексного лікування інсулінорезистентності медикаментозними засобами, що покращують чутливість тканин до інсуліну, модифікують дісліпідемію, покращують глікемічний профіль. Дані, які наведені в огляді, можуть бути використані при корекції порушень, які патогенетично пов'язані з інсулінорезистентністю.

В обзоре представлена информация по проблеме метаболического синдрома или инсулинорезистентности. Метаболический синдром – кластер клинических признаков, совокупность которых является существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа. Имеется достаточно оснований, чтобы проводить комплексное лечение инсулинорезистентности препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину, модифицирующих дислипидемию, улучшающих гликемический профиль. Данные, приведенные в обзоре, могут быть использованы при коррекции нарушений, патогенетически связанных с инсулинорезистентностью.

Information presented in review tells about problem of metabolic syndrome or insulin resistance. Metabolic syndrome – it's cluster of clinical signs, which in total are significant risk factor of cardiovascular diseases and diabetes mellitus, type II. There are enough evidences for realization of complex treatment of insulin resistance by drugs, which improve tissue sensitivity to insulin, modify dyslipidemia, improve glycemic profile. Data, presented in review, can be used in correction of violations, which pathogenetically connected with insulin resistance.

Определение, механизмы развития. Инсулинорезистентность - это снижение действия инсулина в тканях и органах. В основе её развития лежат генетические механизмы, кодирующие инсулинорезистентность (ИР) на уровне тканевых рецепторов, а также на пре- и пострецепторных уровнях [2]. В подавляющем большинстве случаев нарушения затрагивают пострецепторный уровень, где связанный с рецептором инсулин через систему вторичных посредников регулирует внутриклеточный метаболизм глюкозы и липидов. Инсулинорезистентность – полигенная патология, в развитии которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), b3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (глюкозные транспортеры). Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной ткани, а также в надпочечниках. [40]. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину вызывает гипергликемию, в ответ на это усиливается секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, возникает компенсаторная гиперинсулинемия, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени и позволяет на ранних стадиях компенсировать гипергликемию [29]. По мере прогрессирования ИР количество инсулина, вырабатываемого ?-клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Вначале развивается гипергликемия натощак (нарушения в 1-й фазе секреции инсулина – фазе быстрого высвобождения), затем – постпрандиальная. Формируется нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет (СД) типа 2. [48]. Развитию ИР способствует влияние различных внешних и внутренних факторов: снижение физической активности, ожирение, инфекции, травмы, стресс, злоупотребление алкоголем, снижение кровоснабжения мышц, повышение уровня контринсулярных гормонов, действие лекарственных препаратов.

ИР является основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений [40, 50].

Важнейшей определяющей развития и прогрессирования ИР является абдоминально-висцеральное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой липолитической активностью, обеспечивают массивное поступление свободных жирных кислот (СЖК) через систему воротной вены в печень. Это приводит к уменьшению связывания инсулина гепатоцитами, развитию ИР на уровне печени, торможению супрессивного действия инсулина на глюконеогенез, снижению метаболического клиренса инсулина печенью и развитию системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей развитию периферической ИР. Длительно существующая гиперинсулинемия (ГИ) способствует повышению активности симпатической нервной системы, увеличению объёма циркулирующей крови через усиление реабсорбции ионов натрия и воды в канальцах почек, вызывает вазоконстрикцию. Избыток СЖК нарушает инсулинзависимую утилизацию глюкозы мышечной тканью, усиливая периферическую ИР и создавая предпосылки для развития гипергликемии [29].

В печени СЖК являются субстратом для повышенного синтеза липопротеидов очень низкой плотности, богатых триглицеридами (ТГ), приводя в условиях ИР и гиперинсулинемии к развивитию атерогенной дислипидемии, характеризующейся гипертриглицеридемией, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), наличием легко окисляющихся мелких плотных частиц ЛПНП, а также постпрандиальной гиперлипидемией. Избыточная концентрация СЖК также оказывает прямое липотоксическое действие на β-

©u .d . ; ŭZΣΩΔT, u .c . x ΔΘKΔYδP, d .i . ´ ΔέΞΨΩ ; . ¸ . x MΦI Ω Z, 2008

клетки поджелудочной железы и стимулирует гликогенолиз в печени. ИР является не только результатом нарушенного обмена липидов, но и важнейшей причиной способствующей развитию, так называемой, “атерогенной дислипидемии”, в следствии:

* угнетения липопротеинлипазы с нарушением гидролиза ТГ в хиломикронах и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и задержкой их в крови;

* возрастания синтеза ХС и ТГ в гепатоцитах, переобогащение ЛПОНП ТГ, увеличение продукции и высвобождения ЛПОНП с развитием гипертриглицеридемии;

* растормаживания гормон-чувствительной липазы с активацией гидролиза ТГ в жировой ткани, высвобождением СЖК из адипоцитов в кровь и развитием гиперлипидемии;

* ослабления экспрессии трансмембранного переносчика СЖК (CD36 (FAT)) – на мембране адипоцитов с нарушением захвата СЖК, их элиминации из крови, особенно в условиях постпищевой липемии;

* токсического действия СЖК и продуктов их метаболизма на клеточные структуры в результате нарушения эстерификации избытка содержащихся внутриклеточно СЖК.

Таким образом, при ИР нарушается регуляторное действие инсулина на обмен липидов и липопротеинов практически на всех уровнях, начиная от увеличения продукции, содержания в крови, захвата и внутриклеточной утилизации липидов тканями, что приводит к цитотоксическому действию избытка липидов и продуктов их метаболизма [5, 11].

Гиперлипидемия, в особенности постпрандиальная, сопровождается эктопическим отложением липидов в мышцах, печени и поджелудочной железе, нарушая активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, и таким образом способствуя нарастанию ИР. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза. Существенный вклад в развитие и прогрессирование ИР и атерогенных нарушений привносит избыточная секреция висцеральными адипоцитами таких адипокинов, как фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин-6, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, резистин и сниженная секреция адипонектина, обладающего антиатерогенными и антидиабетическими свойствами [5, 11]. Возникающая для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину ГИ, стимулирует атеросклеротические и пролиферативные изменения посредством воздействия на рецепторы к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР–1). ИР наряду с гиперинсулинемией и дислипидемией способствует развитию нарушений фибринолитической активности крови – за счет повышения уровня фибриногена и снижения фибринолиза [3]. В условиях ИР повышается адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов крови, что, по мнению многих авторов, является одним из важных пусковых механизмов каскада гемореологических нарушений, способствующих тромбообразованию и нарушению микроциркуляции [4].

Существуют многочисленные исследования, изучающие тонкие механизмы влияния ИР и гиперинсулинемии на уровень артериального давления. В норме инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной оксид азота (NO)-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулинобусловленной вазодилатации. У здоровых людей введение физиологических доз инсулина вызывает вазодилатацию. Однако при хронической гиперинсулинемии и ИР запускаются патофизиологические механизмы, приводящие к артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время установлены следующие механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на артериальное давление:

* стимуляция симпатоадреналовой системы (САС);

* стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);

* блокада трансмембранных ионообменных механизмов (Na^+, K^+ и Ca^{2+}-зависимой аденозинтрифосфатазы) с повышением содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+}, уменьшением K^+, что ведет к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;

* повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задержка Na^+ и Ca^{2+} в стенке сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям;

* стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

ИР и гиперинсулинемию принято считать фактором риска или маркёром ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Отмечается роль не столько самой ИР, сколько её ассоциации с другими метаболическими нарушениями, каждое из которых обладает атерогенным потенциалом. Установлено, что такой показатель, как уровень инсулина натощак, входит в число параметров, прогнозирующих развитие инфаркта миокарда в течение ближайших 5 лет. Среди других проявлений ИБС, сопряжённых с ИР, выделяют стенокардию, в том числе вазоспастическую. В последнее время получены данные о наличии связи метаболического синдрома с кардиологическим синдромом X [6].

Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена, нарушений дыхания во время сна и АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними и инсулинрезистентностью послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром - «метаболический». Роль инсулинорезистентности в механизмах развития метаболического синдрома, который первоначально (1988 г. G.Reaven) включал гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень ХС ЛПВП и артериальную гипертензию доказана. Поэтому, сегодня метаболический синдром определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Составляющими метаболического синдрома, кроме ИР и ГИ, могут быть абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 -типа, атерогенная дислипидемия, АГ, синдром обструктивного апное во время сне,

©ᵘ .ᵈ . ; ΰZΣΟΔΤ, ᵘ .ᶜ . ˣ ΔΘΚΔΥδΡ, ᵈ .ⁱ . ´ Δέ ΞΨΟ ; . ¸ . ˣ Μ‡ Ο Ζ, 2008

гиперкоагуляция, гиперлептинемия, активность неспецифического воспаления с повышением уровней С–реактивного белка, интерлейкина–6, ФНО-α, повышение экскреции альбумина с мочой, гиперурикемия, синдром поликистозных яичников и эректильная дисфункция и др. [26].

Несмотря на обилие факторов, которые в той или иной степени характеризуют метаболический синдром, большинство авторов считают основными его маркерами ожирение, дислипидемию, артериальную гипертезию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет.

В рекомендациях по диагностике и лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанных Европейским кардиологическим обществом совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета приведены три варианта определения метаболического синдрома [35].

1. Критерии метаболического синдрома, рекомендованные ВОЗ (1998):

⇨ИР, идентифицируемая по одному из следующих состояний:

* СД 2-го типа;
* гипергликемия натощак;
* нарушение толерантности к глюкозе;
* или при нормальном уровне гликемии натощак (<6,1 ммоль/л) усвоение глюкозы меньше нижнего квартиля для общей популяции в условиях гиперинсулинемии и эугликемии

⇨ плюс наличие любых двух факторов из нижеперечисленных:

* наличие артериальной гипертензии и проведение антигипертензивной терапии
* уровень триглицеридов в плазме крови ≥1,7 ммоль/л) и/или уровень ХС ЛПВП <0,9 ммоль/л у мужчин или <1,0 ммоль/л у женщин
* индекс массы тела <30 кг/м^2 и/или коэффициент объема талия/бедро >0,9 у мужчин и >0,85 у женщин
* Уровень альбуминурии ≥20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥30 мг/г

2. Критерии метаболического синдрома, рекомендованные АТР III (2002):

⇨ абдоминальный тип ожирения, выраженный как окружность талии

о более 102 см для мужчин

о более 88 см для женщин

⇨ уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л

⇨ уровень ХС ЛПВП

о менее 1,03 ммоль/л для мужчин

о менее 1,29 ммоль/л для женщин

⇨ уровень АД≥130/≥85 мм рт.ст.

⇨ уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л.

3. Критерии метаболического синдрома, рекомендованные Международной федерацией по изучению СД (2005):

⇨ наличие ожирения центрального типа, определяемого как окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см (у людей европеоидной расы) в сочетании, как минимум, с двумя из следующих симптомов:

о Повышение ТГ более 1,7 ммоль/л

о Снижение ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин

о Повышение систолического АД (САД) более 130 мм рт.ст., или диастолического (ДАД) более 85 мм рт.ст.

⇨повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее установленный диагноз СД 2 типа.

Клиническое значение МС определяется его высокой распространённостью и тем, что его наличие сопровождается повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Исследования показали, что при МС риск ишемической болезни сердца и инсульта в три раза выше, чем без него [45]. Распространённость МС зависит от пола, возраста, этнической принадлежности и колеблется в довольно широком диапазоне: среди мужского населения – от 8 % в Индии до 25 % в США, женского – от 7 % во Франции до 46 % в Иране [34]. По результатам исследования INTERHEART, проведённого в 52 странах мира, МС (дефиниции АТР III) в среднем имеют 26 % взрослого населения планеты [61]. В странах южной Азии МС встречается в 2,5 раза чаще, чем в Европе. Очень высока его распространённость среди больных ожирением – из них 49 % имеют МС.

Сегодня актуальным является внедрение новых подходов в оценке инсулинорезистенности как для прогнозирования риска развития СД, так и для поиска терапевтических методов, направленных на снижение инсулинорезистентности периферических тканей. Важным направлением остается оценка влияния на чувствительность к инсулину не только сахароснижающих (в том числе инсулинотерапии), но и других препаратов.

Возможности коррекции инсулинорезистентности

Многочисленные исследования свидетельствуют, что именно ИР является одним из основных звеньев, на которое должна быть направлена профилактика и лечение патологических состояний, патогенетически связанных с инсулинорезистентностью и прежде всего, метаболического синдрома. Лечебно-профилактические мероприятия должны охватывать всю совокупность факторов, определяющих суммарный риск развития и прогрессирования клинических проявлений МС, нарушений липидного и углеводного обмена, атеросклероза и АГ.

Важным фактором в профилактике и лечении МС является изменение образа жизни: изменения режима и рациона питания, активности, отказ от курения, диета с низким содержанием соли. Основой успешного лечения МС является формирование стойкой мотивации и приверженности выполнению рекомендаций пациентами, что может быть обеспечено только тесным постоянным контактом пациента с лечащим врачом. Лечение и профилактика ИР должны включать нормализацию и контроль следующих параметров: артериального давления, дислипидемии, массы тела, уровня глюкозы и состояния свёртывающей системы крови.

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ – максимально снизить общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В выборе методов следует руководствоваться также влиянием того или иного препарата или метода на развитие ИР, особенно на ранних этапах развития болезни.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МС делятся на немедикаментозные и медикаментозные. Актуальными остаются простые

©ᵘ.ᵈ. ; ŭZΣΩΔT, ᵘ.ᶜ. ˣ ΔΘΚΔΥδΡ, ᵈ.ⁱ. ´ ΔέΞΨΩ ; . ¸ . ˣ MΦI CI Z, 2008

и экономичные немедикаментозные методы лечения: программа питания и программа физических упражнений [35]. Они включают в себя физические нагрузки по 30 мин, по крайней мере, 5 раз в неделю (предпочтительнее динамические нагрузки: ходьба, плавание, езда на велосипеде), снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут, ограничение потребления жиров до 30-35% от общей калорийности (10% мононенасыщенных жирных кислот, например, оливковое масло), увеличение потребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение потребления жидких моно- дисахаридов.

Низкокалорийная и очень низкокалорийная диет позволяют добиться более быстрой потери массы тела, однако не способствуют удержанию достигнутого результата и могут спровоцировать электролитные и метаболические нарушения. Пища должна содержать большое количество клетчатки в виде овощей и фруктов. Надо отметить, что голодание не является рекомендуемым методом лечения ожирения, так как способствует повышению риска сердечно-сосудистой заболеваний и смерти. Рекомендуется употреблять в пищу продукты, богатые витаминами группы В, Е и С, потребность в которых возрастает при МС. Больным с АГ следует ограничить поваренную соль до 3-5 г/сутки.

Фармакотерапия должна быть комплексной и проводится на фоне немедикаментозных мер, включающих модификацию образа жизни и самостоятельное мониторирование гликемии. Большое значение имеет прекращение курения [35].

Снижение ИР при помощи медикаментозных препаратов будет способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [57].

Препаратом выбора, являются **бигуаниды**, единственным представителем, разрешенным к применению на сегодняшний день, является метформин. Эффективность метформина доказана еще в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в котором риск развития инфаркта миокарда снижался на 39%, инсульта на 41% и общей смертности на 42%. Основными механизмами действия метформина в преодолении ИР является подавление глюконеогенеза в печени, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину путем повышения аффинности инсулиновых рецепторов, снижение абсорбции глюкозы в тонком кишечнике, анорексигенный эффект. Дополнительным действием, оказываемым метформином, является подавление окисления СЖК и липидов, что положительно сказывается на изменении липидного профиля пациентов. Установлено, что метформин оказывает благоприятное действие на фибринолиз, АД, эндотелий–зависимую вазодилатацию и вес [15].

Повышают чувствительность к инсулину тиазолидиндионы или «тканевые сенситайзеры». Механизм действия тиазолидиндионов связан со стимуляцией PPARg рецепторов, расположенных в ядрах клеток жировой и мышечной тканей, а также в ядрах клеток сердечной мышцы, печени и почек, таким образом, происходит снижение ИР периферических тканей в большей степени на уровне мышечной и жировой, чем на уровне печени. Уникальностью данной группы является участие в восстановлении функции b–клеток поджелудочной железы, что позволяет продлить их функционирование.

Согласно экспериментальным и клиническим данным активация PPARg приводит к изменению транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. Результатом является повышение активности переносчиков глюкозы (GLUT–1 и GLUT–4), снижение экспрессии гена лептина, уменьшение уровня ФНО–α, который, в свою очередь, усугубляет ИР и подавляет секрецию инсулина b–клетками, что в совокупности приводит к снижению ИР. Помимо улучшения гликемического контроля, росиглитазон (представитель тиазолидиндионов) оказывает положительное гиполипидемическое действие, происходит повышение уровня ЛПВП, снижение концентрации ТГ. На фоне приема росиглитазона отмечается тенденция к нормализации АД, улучшение показателей гемостаза, за счет снижения синтеза ингибитора активатора плазминогена–1, снижение МАУ и уровня СРБ, за счет снижения экспрессии цитокинов. Отмечена особенность росиглитазона в виде снижения продукции лептина – белка, контролирующего массу тела путем модуляции приема пищи и расхода энергии, действующего через рецепторы гипоталамуса и повышения уровня адипонектина (специфического белка жировой ткани, уровень которого снижен у тучных людей), обладающего кардиопротективными свойствами [31].

Вопрос о необходимости применения препаратов из группы «тканевых сенситайзеров» у пациентов с НТГ в качестве профилактики СД 2 типа остается открытым. Общепринятых рекомендаций по применению тиазолидиндионов при МС у лиц с НТГ нет, что, вероятно, обусловлено данными, полученными в ходе клинических исследований, об отсутствии снижения риска развития ССЗ. Считается обоснованным назначение препаратов этой группы только для нормализации гликемии, при необходимости. Однако, учитывая тот факт, что основной точкой приложения является именно ИР, препараты этой группы должны использоваться для предупреждения усугубления углеводных нарушений у пациентов с НТГ.

Недавно опубликованы результаты исследования PROactive, в котором оценивали влияние представителя этого класса гипогликемических препаратов – пиоглитазона на макрососудистые события у больных сахарным диабетом 2 типа высокого риска. По данным этого клинического испытания, пиоглитазон оказывал недостоверное влияние на первичную конечную точку (снижение всех макрососудистых событий на 10%), но приводил к значимому (16%) снижению риска вторичной точки, включающей общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт. Однако при этом отмечалось увеличение риска развития сердечной недостаточности [32, 58].

Как показали в своем исследовании американские ученые во главе с доктором Sonal Singh, препараты данной группы могут вдвое увеличивать риск развития сердечной недостаточности. Прямой связи между увеличением дозы и скоростью развития СН отмечено не было. Около 25% случаев СН развивалось у лиц до 60 лет, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин, независимо от наличия или отсутствия факторов риска СН и прием инсулина [56]. Один из механизмов развития застойной сердечной недостаточности на фоне лечения тиазолидиндионами может заключаться в следующем: ин-

©ᵘ .ᵈ . ; ŭZΣΟΔΤ, ᵘ .ᶜ . ˣ ΔΘΚΔΥδΡ, ᵈ .ⁱ . ´ Δέ ΞΨΟ ; . ¸ . ˣ Μ‡ Ο Ζ, 2008

дуцированная приемом тиазолидиндионов задержка жидкости приводит к увеличению давления в левом предсердии и легочного венозного давления, что демаскирует характерную для СД 2 типа бессимптомную диастолическую дисфункцию левого желудочка и способствует появлению признаков застойной сердечной недостаточности. Авторы приведенного мета–анализа подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований, в том числе с целью определения, является ли застойная сердечная недостаточность на фоне лечения тиазолидиндионами побочным эффектом этих препаратов, и уточнения влияния тиазолидиндионов на общий прогноз осложнений и исходов сердечно–сосудистых заболеваний.

Глитазары — новый класс оральных антидиабетических препаратов, которые активируют ядерные рецепторы PPAR. Каждый подтип рецептора опосредует различные физиологические эффекты, связанные с гомеостазом глюкозы и метаболизмом липидов. Активация PPARα снижает ИР и улучшает гликемический контроль, в то время как активация PPARγ снижает уровень ТГ и повышает ХСЛПВП. Мураглитазар — двойной агонист PPARα/γ класса глитазаров, активирует два типа рецепторов, нормализует гипергликемию и ДЛП [41].

Ведущие мировые медицинские сообщества пришли к заключению, что, несмотря на повышенный риск развития инфаркта миокарда, по некоторым данным, польза от применения тиазолидиндионов превышает возможный риск. При их назначении необходимо строго придерживаться существующих показаний и противопоказаний. Для формирования окончательного мнения о наличии риска развития осложнений сердечно–сосудистых заболеваний на фоне терапии тиазолидиндионами необходимы дальнейшие исследования [46, 52].

Акарбоза. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза - представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Механизм действаия акарбозы - обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахоразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли - и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина. Исследование STOP-NIDDM, наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ [22]. Главным итогом исследования STOP - NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%.

Диабетики с ожирением часто не могут сбросить вес без медикаментозного вмешательства Аноректические средства вследствие их системного действия и способности повышать системное артериальное даление, не рекомендуются больным с метаболическим синдромом, так как у них достаточно высок риск сердечно-сосудистых осложнений. Больным показаны препараты периферического действия, не дающие системного эффекта. Наиболее изученным препаратом с доказанной высокой эффективностью и безопасностью в настоящее время является **орлистат.** Он ингибирует желудочно-кишечную липазу, вследствие чего около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению только с диетой. Ингибирование липазы имеет место только в желудочно-кишечном тракте, но не системно. Препарат вызывает собственный дополнительный гиполипидемический эффект, поскольку, подавляя активность липазы ЖКТ, он снижает количество свободных жирных кислот в кишечнике, тем самым уменьшая растворимость и всасывание холестерина [54].

В последние годы привлекает внимание новая группа препаратов, воздействующих на эндоканнабиноидную систему, — **блокаторов CB_1 эндоканнабиноидных рецепторов.** Римонабант — уже применялся в нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с СД. Немаловажным фактором является то, что применение CB1-блокаторов способствует отказу от курения [33]. Однако требуются ответы еще на многие вопросы, в том числе касающиеся безопасности.

Больным с проявлениями МС должно проводиться комплексное лечение, направленное в первую очередь на борьбу с ИР и профилактику сердечно–сосудистых заболеваний, включающее модификацию образа жизни, снижение веса, коррекцию углеводных и липидных нарушений, нормализацию АД. Необходимо подчеркнуть, что наличие у пациента МС, помимо немедикаментозных воздействий, предусматривает применение препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза МС (гипотензивные, сахароснижающие препараты, липидонормализующая терапия, препараты для лечения ожирения). Поэтому наличие в арсенале врача препаратов с разносторонним действием, оказывающих положительное влияние на различные патогенетические звенья, зачастую позволяет избежать полипрагмазии и обеспечить большую приверженность лечению со стороны пациентов. АГ является одним из компонентов МС. Гипотензивная терапия влияет на чувствительность к инсулину: β-блокаторы и диуретики оказывают неблагоприятный эффект, ингибиторы АПФ и блокатры рецепторов ангиотензина II (сартаны) не влияют на ИР или повышают чувствительность к инсулину.

Окончание в следующем номере
(список литературы в редакции)

Сведения об авторах: Сыволап Виктор Денисович, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ЗГМУ; тел. 233-61-75; Каджарян Виталий Георгиевич, к.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ; Лашкул Дмитрий Андреевич, к.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ; Киселев Сергей Михайлович, к.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ.

©u .d . ; ŭZΣΩΔT, u .c . x ΔΘΚΔΥδΡ, d .i . ´ ΔέΞΨΩ ; . ¸ . x ΜΦΙ ΟΙ Ζ, 2008