

Выводы

1 Степень ИР в большей мере, чем выраженность абдоминального ожирения, определяет величину неблагоприятных сдвигов липидного обмена при МС (без развития сахарного диабета и ожирения, не превышающем I степень)

2 Выраженность абдоминального характера ожирения при МС, оцениваемая с помощью индекса Т/Б, не имеет прямой зависимости от степени ИР и величины ИМТ

3 ИР и абдоминальное ожирение при МС реализуют свое неблагоприятное влияние на липидный обмен (и видимо атерогенез) через увеличение концентрации Тг и уменьшение концентрации ЛПВП в крови при возрастании интенсивности перекисного окисления липидов

4 Прямой связи между выраженностью ИР и абдоминального ожирения у больных МС с уровнем АГ не обнаружено

Литература

- Mitchell B, Kammerer C, Mabaney M et al. Genetic analysis of the IRS. Pleiotropic effects of genes influencing insulin levels on lipoprotein and obesity measures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16: 281–8
- Liase A, Mayere-Devys E, Tyrobe H et al. Familial components of the multiple metabolic syndrome. The Arc study. *Diabetologia* 1997, 40: 963–70
- Krentz A. Insulin resistance. *Brit Med J* 1996, 313: 1385–9
- Utranen T, Nuutila P, Takala T et al. Intact insulin stimulation of skeletal muscle blood flow, its heterogeneity and redistribution, but not glucose uptake in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997, 100: 777–85
- Arrieta F, Rondizquez E, Ramos F et al. Body mass index influence in the insulin action mechanisms. *Ann Med Interna* 1998, 15: 406–10
- Jones P, Davy K, Alexander S. Age related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity. *Am J Physiol* 1997, 20: E976–E980

- Ferrannu E, Natali A, Bell P et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997, 100: 1166–73
- Alonso R, Uribe C, Astudillo J et al. Relation of weight loss to changes in some cardiovascular risk factors in overweight healthy men. *Atherosclerosis* 1997, 34: 318–9
- Reaven G. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease. *Amer Heart J* 1991, 128: 3–8
- Riches F, Moroz P, Watts G. Meta analysis of stable isotope studies of very low density lipoprotein apolipoprotein B 100 metabolism. effect of age, sex, body mass index and prandial status. *Atherosclerosis* 1997, 134: 334
- Hennes M, Dua A, Kisselbah A. Effects of free fatty acid and glucose on splanchnic insulin dynamics. *Diabetes* 1997, 46: 57–62
- Vanhala M, Kumpusalo E, Pitajari T. Hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in middle aged hypertensive Finnish men and women. *J Hypertens* 1997, 15: 475–81
- Witztum J, Horikio S. The role of oxidized LDL in atherogenesis. immunological response and anti phospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1997, 811: 76–85
- Jack C, Sheridan B, Kennedy L, Stout R. Non-enzymatic glycosylation of low-density lipoprotein. Results of an affinity chromatography method. *Diabetologia* 1988, 31: 126–8
- Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R, Stores J, Kreger BE. Higgs in regional obesity and risk of cardiovascular disease. the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1991, 44 (2): 90–183
- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease – Washington* 1997, 11: 17
- Bjorntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Rev* 1997, 5: 52–68
- Строев ЕА, Дубинина ИИ. Полиэндокринопатии сахарный диабет и заболевания щитовидной железы. Рязань, 1995
- Filer JS. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60th scientific sessions of the American diabetes association. June 13, 2000, San Antonio, Texas
- Katz A, Nambi S, Matther K, Baron A et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. A Simple Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity. *In Humans J Clin Endocrinol Metabol* 2000, 85: 2410–20
- Тогин ЕЕ. Гипертоническая болезнь М, 1997. 400 с
- Моисеев ВС. Метаболические аспекты гипертонической болезни. *Тер арх* 1997, 8: 75–7
- Зимин ЮВ. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия. *Кардиология* 1996, 11: 80–91
- Rocchini AR. Obesity Hypertension. *Am J Hypert* 2002, 15: 50S–52S

Терапия акарбозой как профилактика множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома

В.Б.Мычка, Р.М.Богиева, К.М.Мамырбаева, И.Е.Чазова

Отдел системных гипертензий (руководитель – доктор мед. наук И.Е.Чазова) Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова (дир. – акад. РАМН, член-корр. РАН Ю.Н.Беленков), Российский кардиологический научно-производственный комплекс (ген. дир. – акад. Е.И.Чазов) Минздрава РФ, Москва

Резюме. Метаболический синдром – это состояние, которое предшествует развитию атеросклероза, сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензии (АГ). Своевременное адекватное лечение может предотвратить развитие и прогрессирование этих заболеваний, которые являются основными причинами повышенной смертности населения. Предпочтением у больных с высоким сердечно-сосудистым риском должны пользоваться лекарственные препараты периферического действия. Одним из таких препаратов является акарбоза, которая препятствует всасыванию углеводов в тонком кишечнике. Результаты нашего опыта применения акарбозы показали ее высокую эффективность. На фоне монотерапии акарбозой достоверно снижались масса тела, постпрандиальный уровень глюкозы, гликированный гемоглобин и артериальное давление. Акарбоза может применяться в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом и мягкой АГ.

Acarbose therapy as prevention of multiple cardiovascular risk factors of metabolic syndrome

V.B. Mychka, R.M. Bogiyeva, K.M. Mamyrbayeva, I.Ye. Chazova

Summary. The metabolic syndrome is a state that precedes the development of atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, and arterial hypertension (AH). Timely adequate treatment may prevent the development and progression of these diseases that are main causes of higher death rates. Peripheral acting drugs should be preferred for patients at high cardiovascular risk. Acarbose is one of these drugs. It prevents carbohydrates from being absorbed in the small bowel. The results of our use of acarbose have shown its high efficacy. Acarbose therapy significantly decreases body weight, postprandial glucose levels, glycosylated hemoglobin, and blood pressure. Acarbose may be used as monotherapy in patients with the metabolic syndrome and mild AH.

В современном мире распространенность ожирения приобрела масштабы эпидемии. Около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела. Особую угрозу для здоровья и жизни людей представляет собой центральный (абдоминальный) тип ожирения с преимущественным отложением жира в брюшной полости. Именно такой тип ожирения ассоциируется с эссенциальной гипертензией (ЭГ), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентностью (ИР), гиперинсулинемией (ГИ), гиперлипидемией. Все эти симптомы объединены понятием мета-

болический синдром (МС). Распространенность его составляет до 20%. Мнения преобладающего большинства ученых сходятся в том, что в основе патогенеза МС и его сердечно-сосудистых осложнений лежит ИР и вызванная ею ГИ.

В настоящее время накоплено достаточно информации, основанной на большом количестве экспериментальных и клинических исследований о влиянии ГИ в условиях ИР на сердечно-сосудистую систему и симпатическую нервную систему (СНС). Запускающим механизмом является инсулин, который путем трансцитоза

Рис. 1. Динамика веса (кг) на фоне терапии глюкобаем

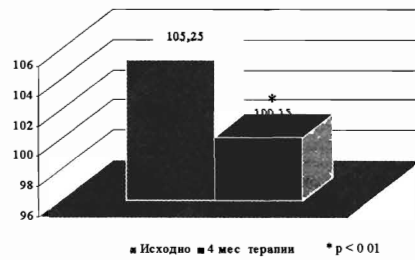


Рис. 2. Динамика гликированного гемоглобина на фоне терапии глюкобаем.

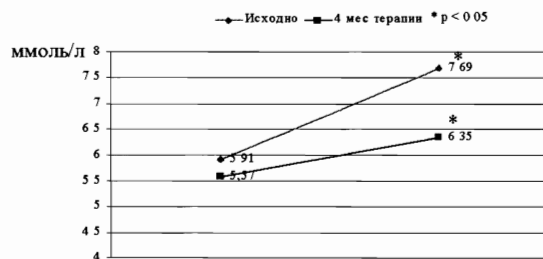


Рис. 3. Динамика показателей глюкозы натощак и после 2 ч нагрузки

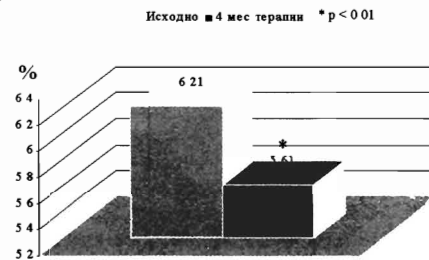
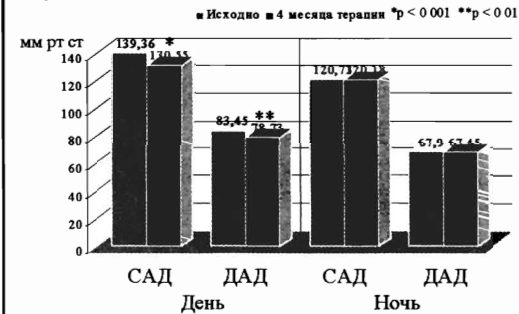


Рис. 4. Динамика показателей СМАД на фоне терапии глюкобаем.



проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область. Там, связываясь со специфическими рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер, вызывает следующие эффекты:

- активацию симпатических ядер,
- подавление активности парасимпатической нервной системы,
- повышение выработки тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ)

В свою очередь активация симпатических ядер приводит к возбуждению симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышенному выбросу норадреналина. Повышение активации СНС и подавление парасимпатической нервной системы приводит к повышению сердечного выброса, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности сердечного ритма [1–5].

Под воздействием усиленной стимуляции гипофиза ТРГ повышается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина и подавляется секреция тиреотропного гормона (ТТГ) и гормона роста. АКТГ, стимулируя кору надпочечников, приводит к усилению секреции кортизола. А гиперпролактинемия вызывает усиление секреции альдостерона [6].

Кроме того, в условиях ИР страдает NO-зависимая вазодилатация вследствие снижения выработки эндотелием оксида азота, что вызывает вазоконстрикцию и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Все описанные эффекты, вызванные ГИ, участвуют в генезе артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых осложнений МС.

В развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных МС наряду с АГ и гиперлипидемией большую роль играет гипергликемия, особенно постпрандиальная. Именно постпрандиальная гипергликемия является самостоятельным фактором риска развития ишемической болезни сердца, мозговых инсультов и преждевременной смерти. Это было показано результатами целого ряда крупных многоцентровых исследований (DECODE, Pacific and Indian ocean, Funagata Diabetes Study, Diabetes Intervention Study, The Rancho Bernardo Study).

Хроническая постпрандиальная гипергликемия приводит к интенсивному образованию свободных радикалов – высокореакционных соединений. Эти соединения связываются с молекулами липидов. Кроме того, они связываются с молекулой NO и ингибируют следующие его эффекты:

- вазодилатирующее действие,
- ингибирование адгезии лейкоцитов,

- ингибирование экспрессии противовоспалительных генов,
- ингибирование активации, секреции, адгезии и агрегации тромбоцитов,
- подавление пролиферации гладкомышечных клеток.

Таким образом, при оксидативном стрессе не только утрачиваются антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия.

Оксисленные липиды еще более ингибируют NO. Оксисленные липиды стимулируют секрецию вазоконстрикторов – эндотелина I, простациклина I₂, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а, возможно, являются индуктором апоптоза эндотелиоцитов. Оксисленные липиды также усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию. Это все приводит к повреждению эндотелия.

Все указанные процессы приводят к уменьшению контроля за силой роста гладкомышечных клеток и как следствие пролиферации миоцитов, разрастанию интимы и формированию бляшки.

Выделение МС имеет очень важное клиническое значение, так как он является предстадией атеросклероза, сахарного диабета (СД) типа 2 и АГ. И своевременное адекватное лечение ожирения и нарушений углеводного и липидного обмена может предотвратить развитие и прогрессирование АГ, СД типа 2 и атеросклероза.

Несомненно, что краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию обменных нарушений. Однако в большинстве случаев одними немедикаментозными мероприятиями трудно достичь желаемого результата и тогда возникает необходимость присоединения медикаментозной терапии. Медикаментозная терапия должна проводиться параллельно с немедикаментозными мероприятиями. Очень важно, чтобы лекарственный препарат, применяемый для лечения у больных с уже имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска, был не только эффективным, но и максимально безопасен. В кардиологической практике предпочтительно отдавать препаратам периферического действия.

Одним из таких лекарственных средств является акарбоза (глюкобай). Акарбоза подавляет α-глюкозидазы – сахаразу, мальтазу, глюкоамилазу – ферменты, которые способствуют расщеплению сложных сахаров, поступа-

ющих с пищей. Таким образом, акарбоза препятствует всасыванию глюкозы и других простых сахаров в тонкой кишке. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гипергликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что и способствует снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину.

Предпосылкой к нашей работе послужило предположение об участии ожирения и нарушения углеводного обмена в патогенезе АГ при МС.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния монотерапии акарбозой на динамику массы тела, суточного артериального давления (АД), показателей углеводного и липидного обмена.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 15 человек (4 мужчины и 11 женщин; средний возраст $36 \pm 9,72$ года) с центральным типом ожирения, нарушенной толерантностью к глюкозе и мягкой АГ. Давность АГ составляла 1,4 года. Всем пациентам до начала исследования и на фоне монотерапии акарбозой проводили определение уровня в плазме крови глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Также проводили тест толерантности к глюкозе и суточное мониторирование АД аппаратом АВРМ-04. Всем пациентам в течение последующих 4 мес проводили терапию акарбозой в начальной дозе 50 мг в сутки с постепенным увеличением до 300 мг в сутки по следующей схеме: 1-я неделя – 50 мг в сутки перед ужином, 2-я неделя – при отсутствии побочных явлений 50 мг 2 раза в день перед завтраком и ужином, 3-я неделя – при отсутствии побочных явлений 50 мг 3 раза в день перед едой, 4-я неделя – 100 мг в сутки 3 раза в день перед едой. Кроме того, всем пациентам были даны рекомендации по диете.

Результаты

Через 4 мес на фоне монотерапии акарбозой произошло достоверное снижение массы тела у всех больных в среднем с $105,15 \pm 11,14$ до $98,34 \pm 12,44$ кг; $p < 0,001$ (рис. 1).

Уровень глюкозы в крови натощак оставался на прежнем уровне, а через 2 ч после нагрузки глюкозой достоверно снижался с $7,69 \pm 0,99$ до $6,35 \pm 1,86$; $p < 0,05$ (рис. 2). Также достоверно снизился уровень гликированного гемоглобина с $6,21 \pm 0,57$ до $5,61 \pm 0,28$; $p < 0,01$ (рис. 3). Отмечено некоторое снижение уровня общего ХС и ТГ, но достоверности не получено. Уровень ХС ЛПВП не изменился.

По результатам суточного мониторирования АД было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД в дневное время. До лечения систолическое АД составляло $139,36 \pm 14,28$ мм рт. ст., после лечения – $130,55 \pm 12,02$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Диастолическое АД также снизилось с $83,45 \pm 10,29$ до $78,73 \pm 11,27$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). АД в ночное время существенно не менялось. ЧСС в дневное и ночное время снижалась, но недостоверно (рис. 4).

У 2 пациентов в первые дни приема акарбозы отмечен жидкий стул. Впоследствии, после коррекции диеты, это нежелательное явление не возникало.

Обсуждение

В нашей работе принимали участие пациенты, у которых присутствовали основные симптомы, определяющие понятие МС: абдоминальное ожирение, НТГ, АГ, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Длительность мягкой АГ составляла в среднем 1,4 года. Ни у кого из пациентов еще не было выявлено каких-либо серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза и СД типа 2. Монотерапия акарбозой привела к снижению массы тела, нормализации постпрандиального уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, что сопровождалось достоверным снижением как систолического, так и диастолического АД. Кроме того, намечалась тенденция к снижению ХС и ТГ. Отсутствие значимых изменений этих показателей, возможно, связано с непродолжительным сроком наблюдения за пациентами.



**Управление
кардио-
васкулярным
риском**

Аспирин Кардио®

Адалат®

ОСМО-Адалат®

Адалат® СЛ

Адалат® -раствор

Глюкобай®



Bayer 

Дополнительная информация в компании **ОНИКС ФАРМ:**

тел: (095) 234-20-90, факс (095) 234-20-70;

www.adalat.com www.aspirincardio.com www.stop-niddm.com

Способность акарбозы снижать постпрандиальный уровень гипергликемии, не вызывая при этом стимуляции эндогенного инсулина, приводит не только к потере массы тела, но и к снижению риска развития гипогликемических состояний. Ведь известно, что гиперинсулинемия способствует повышению массы тела и создает угрозу развития гипогликемии.

Снижение массы тела на фоне приема акарбозы, возможно, способствовало снижению уровня АД. Результатами многочисленных исследований было доказано, что снижение массы тела приводит к значительному снижению уровня АД [7, 8].

Снижение АД также может быть обусловлено улучшением углеводного обмена, что привело к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину и снижению повышенной активации СНС.

Таким образом, акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска: избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ. Снижение массы тела, уровня постпрандиальной гликемии и АД на фоне монотерапии акарбозой суммарно снижает степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, как показали результаты исследования STOP-NIDDM, прием акарбозы на 25% снижает риск развития СД типа 2 [9].

Акарбоза обладает уникальным механизмом периферического действия, т.е. способностью препятствовать всасыванию углеводов на уровне тонкого кишечника. Периферическое действие акарбозы и отсутствие системного действия определяет ее безопасность для больных МС, т.е. больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска.

Благодаря своей безопасности, способности снижать АД и постпрандиальный уровень глюкозы, не вызывая ГИ, уменьшать массу тела акарбоза может применяться в качестве монотерапии у больных МС, ожирением и мягкой АГ.

Выводы

1. Монотерапия акарбозой приводит к достоверному снижению уровня постпрандиальной глюкозы и гликированного гемоглобина.
2. На фоне монотерапии акарбозой достоверно снижается уровень систолического и диастолического АД в дневное время.
3. Монотерапия акарбозой вызывает достоверное снижение массы тела.
4. Монотерапия акарбозой может служить безопасным средством профилактики МС и его сердечно-сосудистых осложнений.
5. Монотерапия акарбозой больных МС может применяться в качестве профилактики СД типа 2.
6. Терапия акарбозой у больных МС с множественными факторами сердечно-сосудистого риска суммарно снижает степень этого риска.

Литература

- 1 Muscelli E, Emdin M, Natali A et al. Cardiac responses to insulin in vivo influence of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2084–90
- 2 Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neuronal activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991, 87: 2246–52
- 3 Lembo G, Napoli R, Capaldo B et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992, 90: 24–9
- 4 Davis SN, Colburn C, Robbins R et al. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive. *J Clin Invest* 1995, 95: 593–602
- 5 Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DB et al. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992, 13: 81–113
- 6 Ferrannini E, Seghieri G, Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system: influence of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 24 (suppl 3): S61–S80
- 7 Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD et al. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study. Final results to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992, 5: 37–44
- 8 Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA et al. Relationship of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Arch Intern Med* 1997, 157: 638–48
- 9 Chiasson J et al. The STOP-NIDDM trial. An international study on efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. *Diabetes Care* 1998, 21: 1720–5

Эффективность обучающей программы как немедикаментозного метода лечения больных ожирением

Е.К.Шаварова, Е.А.Никитина, Е.В.Смирнова, А.О.Конради, А.Г.Залевская
НИИ кардиологии Минздрава РФ им. акад. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. С целью оценки эффективности лечения больных ожирением при помощи обучающих методик было обследовано 73 пациента. Протокол обследования включал оценку антропометрических показателей, измерение артериального давления, определение уровней глюкозы и инсулина натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки 75 г сухой глюкозы с вычислением интегральных показателей (площадь под кривой), а также определение липидного спектра в начале исследования и через 1 год после занятий в "Школе пациента" по структурированной программе. Показано, что наиболее неблагоприятное влияние на метаболические показатели оказывает андронидный тип ожирения. Через год после прохождения курса обучения целевые цифры снижения массы тела смогли поддержать 47,9% обследованных. Отмечено достоверное снижение базальных уровней инсулина и глюкозы, а также концентрации триглицеридов.

Ключевые слова: ожирение, чувствительность к инсулину, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Efficiency of an educating program as non-drug treatment in obese patients

Ye.K. Shavarova, Ye.A. Nikitina, Ye.V. Smirnova, A.O. Kondradi, A.G. Zalevskaya

Summary. To evaluate the efficiency of treatment in obese patients with educating methods, 73 patients were examined. A protocol of examination included the estimation of anthropometric indices, the measurement of blood pressure, the levels of glucose and insulin on fasting, 30, 60, 90, and 120 min after loading with 75 g of dried glucose by calculating integral parameters (the area under the curve), and the lipid spectrum at the beginning of the study and 1 year after classes at "Patient's School" according to the structured programme. The android type of obesity was shown to have the most negative impact on metabolic parameters. A year following the training course, 47.9% of the examinees could maintain the target figures of reducing their body weight. There was a significant reduction in the baseline levels of insulin and glucose and in the concentration of triglycerides.

Key words: obesity, insulin sensitivity, cardiovascular risk factors.

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой индустриально развитых стран. Распространенность ожирения на сегодняшний день достигла масштабов эпидемии. Начиная с 1999 г. впервые в истории человечества число людей с избыточной массой тела превысило число голодающих [1]. В настоящее время получены убедительные доказательства

ва того, что ожирение является независимым фактором риска многих заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения 40–60% лиц с ожирением страдают сахарным диабетом (СД) типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), у 60–90% больных СД типа 2 развивается на фоне ожирения [2–4]. Абдоминальная форма ожирения лежит в основе развития ин-