

Комплексное лечение больных ожирением с использованием бигуанидов

И.И. Захарьян, А.А. Быстрова, Е.И. Красильникова,
В.В. Агеева, И.Л. Рюмина, М.А. Чилашвили, В.Л. Степанова, Е.Н. Остроухова
ГМУ УД Президента РФ, СПбГМУ им. И.П. Павлова

Установлена четкая связь между типом ожирения и нарушениями липидного и углеводного гомеостаза. Показано, что именно у больных с туловищным ожирением имеется увеличение уровня неэстерифицированных жирных кислот, коррелирующее с показателем инсулинорезистентности. Кроме того, у больных туловищным ожирением имеются выраженные нарушения липидного спектра крови, носящие атерогенный характер.

Приводятся результаты лечения диетой и производными бигуанидов (сиофор) больных с туловищным типом ожирения на ранних этапах, предшествующих возникновению артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета. Установлено, что производные бигуанидов в большей степени по сравнению с терапией только диетой влияют на все измененные метаболические параметры: уменьшая гиперинсулинемию, нормализуя показатели липидного спектра крови. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать более раннее использование производных бигуанидов в комплексном лечении у больных с туловищным типом ожирения.

Ключевые слова: ожирение, сиофор.

A clear correlation between obesity type and disorders of lipid and carbohydrate metabolism has been revealed. It has also been found out that in patients with trunk obesity there is an increased level of nonesterified fatty acids correlating with insulin resistance parameters. Besides, patients with trunk obesity have marked blood lipid disorders having atherogenic profile.

In the present article one can find results of treatment of patients having trunk obesity with biguanid derivatives (Siophor) at early stages before arterial hypertension, ischemic heart disease and diabetes mellitus develop. As it has been found out biguanid derivatives impact all changed metabolic parameters better than only diet: increasing hyperinsulinemia, normalising parameters of lipid blood spectrum. The findings obtained indicate that biguanid derivatives can be used in complex treatment of patients with trunk obesity at early stages.

Key words: obesity, Siophor.

Ожирение является самым частым заболеванием, встречающимся у человека, распространенность которого в последние годы достигла размеров эпидемии [1]. Известно, что ожирение является не только фактором риска практически всех заболеваний, но и принимает непосредственное участие в развитии состояний, включенных в понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома. При этом задолго до появления первых клинических проявлений, заболеваний, входящих в понятие синдрома инсулинорезистентности, обнаруживаются метаболические изменения, приводящие к их развитию [1, 2, 10, 12], прежде всего к ним относят снижение чувствительности тканей к инсулину, гиперинсулинемию и дислипидемию, своевременное выявление и коррекция которых делает возможным предупредить или, по крайней мере, существенно отодвинуть сроки возникновения этих заболеваний. Поэтому активное выявление пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение на этапе, предшествующем развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета тип 2, представляется весьма актуальным.

Лечение избыточной массы тела и ожирения является комплексным и включает соблюдение больными специально разработанного диетического питания – стол №8, активное использование физиотерапевтических процедур и лечебной физкультуры, широкое применение которых возможно в условиях современных санаторно-курортных комплексов. Кроме того, наиболее перспективным для устранения ранних нарушений углеводного и липидного метаболизма, а также средствами, способствующими снижению массы тела, являются производные бигуанидов. Согласно современным представлениям, их назначение должно проводиться не только врачами-эндокринологами, но в большей степени терапевтами, врачами общей практики (естественно, с учетом противопоказаний) [5].

Материалы и методы

Было обследовано 59 больных (10 мужчин и 49 женщин), страдающих ожирением, в возрасте от 35 до 68 лет (средний возраст $53 \pm 2,4$ лет). Определялся индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле [вес (кг)/рост (m^2)]. Для определения типа ожирения измерялась окружность талии (ОТ) – значения более или равные 94 см у мужчин и 80 см у женщин трактовались как туловищное ожирение. Уровень глюкозы в крови определяли глюкозо-пероксидазным методом натошак, а также на фоне проведения стандартного глюкозо-толерантного теста (ГТТ). Рассчитывали показатель инсулинорезистентности (ИР) методом НОМА (ИР=инсулин(натошак) x глюкоза(натошак)/25). Показатели липидного спектра крови определяли стандартными методами. 18 больным туловищным ожирением был назначен метформин (Сиофор) в суточной дозе 1,5 г. Эти больные были обследованы повторно спустя 3 мес. Производные бигуанидов назначались с учетом противопоказаний к их применению. 12 больным туловищным ожирением проводилась терапия только диетой (1200 ккал). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Результаты и их обсуждение

Проведенное обследование 59 больных ожирением свидетельствует, что у всех пациентов при отсутствии клинических проявлений атеросклероза и указаний в анамнезе на наличие СД имелись метаболические нарушения, заключавшиеся в наличии инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии (в ответ на нагрузку глюкозой) и нарушений липидного спектра сыворотки крови (табл. 1). При этом выраженность и характер выявленных изменений в существенной мере зависели от типа и степени ожирения. Так, наличие инсулинорезистентности и сопутствующей гиперинсулинемии

Таблица 1

Показатели инсулинорезистентности и содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с различными типами ожирения

Группы обследованных	Показатели	
	ИР	НЭЖК, мкмоль/л
1. Больные туловищным ожирением, n=34	4,71±0,60*	382,35±22,99*
2. Больные глутеофеморальным ожирением, n=25	2,60±0,45*	216,54±15,87
3. Лица контрольной группы, n=25	1,44±0,26	189,42±14,06
	P1,2=0,0001	P1,2<0,05

Примечание: ИР – индекс инсулинорезистентности; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; * – достоверность отличий от показателей лиц контрольной группы (p=0,05).

было присуще всем больным ожирением независимо от типа, однако степень ИР и гиперинсулинемии были достоверно выше у больных туловищным типом ожирения по сравнению с больными глутеофеморальным типом ожирения (табл. 1).

Механизмы возникновения инсулинорезистентности обсуждаются в многочисленных исследованиях [6, 8]. Значительная роль отводится генетическим дефектам, в основном локализованным на пострецепторном уровне, проявляющимся нарушениями окислительной и неокислительной утилизации глюкозы. Проведенная оценка наследственного анамнеза позволяет заключить, что именно больные туловищным ожирением имели значительное преобладание указаний на отягощенную наследственность по СД тип 2 (более чем в 5 раз), АГ (в 1,8 раза) и ИБС (в 4,8 раза) по сравнению с больными глутеофеморальным ожирением.

Наличие ИР, обнаруженной в настоящем исследовании у всех больных ожирением, а также повышение ее выраженности с увеличением степени ожирения (рис. 1) позволяет предположить наличие тесной взаимосвязи между ожирением и ИР. Достоверно более высокий уровень показателя ИР у больных туловищным ожирением по сравнению с больными глутеофеморальным ожирением, вероятно, можно объяснить выявленным у них значительным повыше-

нием уровня НЭЖК плазмы крови, как по сравнению с лицами контрольной группы (в 2 раза), так и с больными глутеофеморальным ожирением (более, чем в 1,5 раза) (табл. 2). Известно, что увеличение уровня НЭЖК может приводить или утяжелять развитие инсулинорезистентности несколькими путями: во-первых, повышенный уровень НЭЖК ингибирует транспорт глюкозы в клетку, во-вторых, ингибирует мышечную гликогенсинтазу и, в-третьих, увеличивает продукцию глюкозы печенью [5, 6, 7]. Кроме того, НЭЖК способны стимулировать секрецию инсулина у лиц без СД [5], что по механизму down-регуляции способствует снижению аффинности рецептора к инсулину.

Как уже было указано выше, у всех обследованных больных ожирением, независимо от его степени и типа отсутствовали клинические проявления атеросклероза. В то же время дислипидемия, носящая атерогенный характер, была обнаружена у 100 % больных туловищным ожирением, что является важнейшим фактором риска развития атеросклероза (табл. 2) [11]. Напротив, у больных глутеофеморальным ожирением уровень ХС, ТГ, ХС-ЛПНП не отличался от нормы, но при этом у 84 % больных имелось достоверное уменьшение уровня ХС-ЛПВП.

Таким образом, у больных ожирением еще до появления клинических признаков таких грозных заболеваний, как СД тип 2 и атеросклероз, имеются метаболические изменения, свидетельствующие о нарушениях как углеводного, так и липидного метаболизма.

Таблица 2

Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных с различными типами ожирения

Группы обследованных больных	Липидный спектр сыворотки крови, ммоль/л				К.А.
	ХС	ТГ	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	
1	4,55±0,17	1,33±0,10	1,15±0,06*	3,14±0,14	4,70±0,50
2	6,29±0,26*	2,24±0,15*	1,09±0,06*	4,76±0,26*	5,34±0,55*
3	4,93±0,22	1,29±0,13	1,33±0,05	3,33±0,16	3,00±0,10
P1,2	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001

Примечание: 1 – больные с глутеофеморальным ожирением; 2 – больные с туловищным ожирением; 3 – показатели лиц контрольной группы; * – достоверность отличий (P<0,05) от показателей лиц контрольной группы.

Таблица 3

Динамика антропометрических и лабораторных показателей у больных туловищным ожирением на фоне терапии диетой и метформином

Группы обследованных	Показатели				
		ИМТ, кг/м ²	ОТ	ИР	НЭЖК, мкмоль/л
Диета, n=12	1 До лечения	34,47±1,62*	104,2±11,6	3,63±1,24	386,76±47,44*
	2 После лечения	33,40±1,64*	100,8±12,4	3,06±0,65	445,21±49,86
Метформин, n=18	3 До лечения	35,54±1,18*	106,1±14,3	5,84±1,15*	390,89±30,29
	4 После лечения	31,00±1,79	99,0±10,4	3,39±0,47*	306,59±21,79
		P3,4<0,05	P3,4<0,05	P3,4<0,05	P3,4<0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии; ИР – индекс инсулинорезистентности; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; * – достоверность отличий от показателей лиц контрольной группы (p<0,05).

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови у больных туловищным ожирением на фоне терапии диетой и метформином

Группы обследованных		Липидный спектр сыворотки крови, ммоль/л				К.А.
		ТГ	ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	
1	До лечения метформином	2,83±0,42	6,70±0,34	1,02±0,59	6,01±0,52	5,58±0,98
2	На фоне лечения метформином	1,71±0,18	5,93±0,29*	1,46±0,10	3,91±0,37	3,41±0,44
3	До лечения диетой	2,43±0,38	6,09±0,31	1,03±0,14	4,75±0,38	5,86±0,69
4	На фоне лечения диетой	2,09±0,29	5,96±0,42	1,01±0,10	4,54±0,49	4,95±0,76
P1,2		0,002	0,01	0,01	0,04	0,02

Примечание: * достоверность отличий от показателей лиц контрольной группы (P=0,05); К.А. – коэффициент атерогенности.

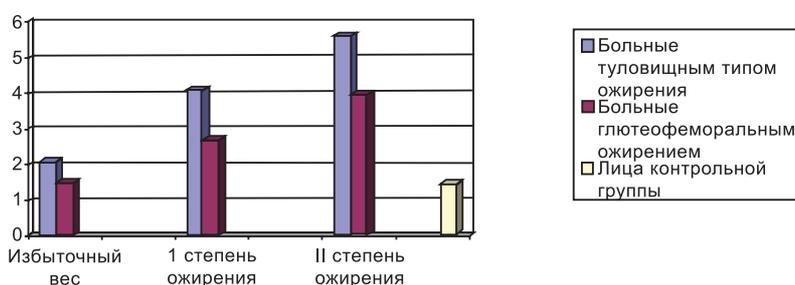


Рис. 1. Показатель инсулинорезистентности (ИР) у больных с различными типами ожирения в зависимости от его степени. По оси ординат – величина ИР.

Учитывая комплекс тесно взаимосвязанных изменений метаболизма, обнаруженных у больных туловищным ожирением, не имеющих клинических проявлений СД и атеросклероза, представлялось важным оценить влияние лечения диетой и возможности применения у этой группы больных производных бигуанидов, показания для назначения которых в последние годы значительно расширились [9, 10, 14, 15].

В настоящем исследовании сравнивалось лечение больных с ожирением монотерапией диетой и производным бигуанидов – метформином (Сиофор). Установлено, что использование препарата из группы производных бигуанидов – метформина (Сиофор), при лечении больных туловищным ожирением, привело к достоверному снижению массы тела и окружности талии (табл. 3), что, вероятно, является следствием их анорексигенного действия [2, 5, 14]. При этом появление на фоне проведенного лечения бигуанидами корреляционной связи ИМТ с показателем окружности талии ($r=0,55$; $p=0,02$), по-видимому, свидетельствует о снижении веса именно за счет аккумуляции абдоминального жира. Это является крайне благоприятным, учитывая роль туловищного ожирения в развитии метаболических изменений [1–5, 10]. Терапия только диетой привела к менее выраженному снижению массы тела, при этом не отмечалось существенного уменьшения показателя окружности талии (табл. 4). Кроме того, терапия метформином привела к улучшению целого ряда метаболических параметров, чего не наблюдалось при лечении только диетой. Данный эффект метформина (Сиофор) во многом может быть связан с уменьшением массы тела. Наличие корреляционной

связи ИМТ с показателем ИР как до, так и на фоне терапии метформином (Сиофор) подтверждает приведенные выше данные о роли ожирения и его выраженности в развитии ИР ($r=0,51$; $p=0,001$; $r=0,82$; $p=0,001$ соответственно).

Уменьшение степени ИР под влиянием метформина сопровождалось понижением уровня постпрандиальной гипергликемии и тем самым уменьшением ее стимулирующего влияния на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Данный эффект является весьма благоприятным, поскольку повышенная нагрузка на β -клетки

приводит впоследствии к их истощению и развитию инсулинопении.

На фоне терапии только диетой гиполипидемический эффект был незначительным, в то же время при лечении метформином (Сиофор) отмечалось достоверное снижение уровня атерогенных фракций липидов в сыворотке крови и повышение уровня ХС-ЛПВП, что может быть связано с его влиянием на снижение уровня НЭЖК в плазме (табл. 4).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что при проведении первичного осмотра больного, имеющего избыточный вес или ожирение, чрезвычайно важным является определение типа ожирения, так как именно туловищный тип является наиболее прогностически неблагоприятным в плане развития нарушений липидного и углеводного обмена. Лечебные мероприятия у таких больных должны быть направлены прежде всего на устранение избыточной массы тела, а также коррекцию выявленных нарушений липидного и углеводного гомеостаза. Однако лечение только диетой в ряде случаев не позволяет эффективно воздействовать на выявленные отклонения лабораторных показателей. В связи с чем целесообразно более широкое использование производных бигуанидов (Сиофор) в комплексном лечении больных ожирением.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И. и др. // Артериальная гипертензия. – 1998. – № 3. – С. 7–17.
2. Мамедов М.И., Шишкова В.Н. // Фарматека. – 2006. – Т. 118, № 3. – С. 122–127.
3. Недосугова Л.В. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 13. – С. 3–10.
4. Boden G. // Diabetes. – 1997. – V. 46. – P. 3–10.
5. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases // Eur. Heart J. Suppl. – 2007. – V. 9. – Suppl. C. – P. 3–74.
6. Kruszynska Y.T., Olefsky J.M., Frias J.P. // Metabolism. – 2003. – V. 52, № 2. – P. 233–238.
7. Lam T.K., van de Werve G., Giacca A. // Am.J.Physiol. Endocrinol. Metabol. – 2003. – V. 284, № 2. – P. 281–290.
8. Large V., Beylot M. // Diabetes. – 1999. – V. 48, № 6. – P. 1251–1257.

9. McCarty M.F. // *Medical Hypotheses*. — 1999. — V. 52, № 2. — С. 89–93.

10. *Metformin. The Gold Standard: A Scientific Handbook* / Ed. Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. — Trento: John Wiley & Sons, 2007. — 288 p.

11. Nieves D.J., Cnop M., Retziuff B. et al. // *Diabetes*. — 2003. — V. 52, № 1. — P. 172–179.

12. Ohnishi H., Saitoh S., Ura N. et al. // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2002. — V. 4, № 6. — С. 388–393.

13. Stolar M.W. // *Am.J.Health Syst. Pharm.* — 2002. — V. 59, Suppl. 9. — P. 3–8.

14. Wiernsperger N.F., Bailey C.J. // *Drugs*. — 1999. — V. 58, Suppl. 1. — P. 31–39.

15. Zimmet P., Collier G. // *Drugs*. — 1999. — V. 58, Suppl. 1. — P. 21–28.

Первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза магистральных артерий головы

О.В. Кунина

ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Автором был проведен по архивным данным поликлиники ретроспективный анализ историй болезни пациентов (n=33) с ишемической болезнью сердца, стенокардией II-III, получающих статины (симвастатин 10 мг/сут) в малых терапевтических дозах в течение 4-х лет. При анализе данных неврологического обследования было выявлено, что у большинства имелась легкая общезлобовая симптоматика в виде головных болей (39,4%), головокружения несистемного характера (30,3%), эмоциональная лабильность у 42,4% пациентов; выявлялись когнитивные нарушения: ухудшение памяти беспокоило 78,8% пациентов; снижение работоспособности в 100% случаев.

Ключевые слова: ишемические нарушения мозгового кровообращения, хроническая прогрессирующая цереброваскулярная патология.

The author has made a retrospective analysis of 33 archived case-histories of patients with ischemic heart disease, angina pectoris of II–III class who took statins (Simvastatin 10 mg/day) in little therapeutic doses for four years. Findings of neurological examination have shown that the majority of patients had general cerebral symptomatology like headaches (39,4%), dizziness of nonsystemic character (30,3%), emotional lability (42,4%) as well as cognitive disorders, worse memory (78,8%); decreased workability in 100% of cases.

Key words: ischemic disorders in cerebral circulation, chronic progressing cerebrovascular pathology.

В структуре смертности населения инсульт головного мозга занимает третье место, а среди лиц с атеросклеротическим поражением — второе, после ишемической болезни сердца. Атеросклероз брахиоцефальных артерий — одна из основных причин ишемического инсульта. Возрастающая частота ишемических инсультов, в четыре раза превышающая геморрагические [2], высокая частота транзиторных ишемических атак, лакунарных инфарктов мозга, увеличение распространенности повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [6], а также хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии, в том числе сосудистой деменции, обуславливают интенсивное изучение вопросов патогенеза, диагностики, лечения и профилактики атеросклеротического поражения.

Достоверно доказано, что одной из ведущих причин развития ишемической болезни головного мозга является атеросклеротическое поражение экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии (ВСА), занимающее первое место среди окклюзирующих поражений магистральных артерий головного мозга. По данным различных авторов, его частота колеблется от 26% до 46% [8, 9]. При этом стеноз ВСА встречается в 2–5 раз чаще окклюзии [2].

Проблема стенозов ВСА как одной из основных причин развития ишемических НМК возникла после внедрения в клиническую практику метода ангиографии, а затем она оказалась особенно актуальной после появившейся возможности прижизненного исследования методом

дуплексного сканирования структуры атеросклеротической бляшки, суживающей просвет ВСА. Признается, что ишемические нарушения мозгового кровообращения при стенозах ВСА в большинстве случаев являются следствием эмболий [2, 7, 8].

Бурное развитие ангиологии за последние десятилетия позволило пересмотреть казавшиеся незыблемыми, представления о необратимости и прогрессивности атеросклеротического поражения артерий. Оказалось, что некоторые лекарственные препараты не только стабилизируют рост атеросклеротической бляшки, но и способствуют ее регрессу [4, 6].

В последние годы получены убедительные доказательства того, что гиполипидемическая терапия существенно снижает риск развития таких осложнений атеросклероза, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и коронарная смерть. Это стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику нового класса гиполипидемических препаратов — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, называемых статинами [5, 9]. На сегодняшний день в крупных многоцентровых исследованиях с твердыми конечными точками (фатальный и нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, коронарная смерть), включавшими в общей сложности более 50 тыс. человек, однозначно продемонстрированы эффективность, безопасность и хорошая переносимость длительного применения этих препаратов с целью лечения и профилактики атеросклероза [1, 3].