

Коррекция лептинорезистентности – новая терапевтическая стратегия при метаболическом синдроме

Н.А. Коломейченко, Е.А. Праскурничий, О.П. Шевченко, В.А. Жукова

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность коррекции гиперлептинемии и нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом под влиянием терапии, основанной на использовании агониста П-имидазолиновых рецепторов моксонидина.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, которым проводилась терапия моксонидином. На фоне лечения осуществлялся контроль уровня АД, по данным казуальных значений и суточного мониторирования, а также уровней глюкозы, инсулина и лептина крови.

Результаты. На фоне лечения моксонидином констатировано снижение уровней инсулина и лептина крови, что сочеталось с антигипертензивным эффектом препарата.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, моксонидин, лептин, инсулин.

Correction of leptinresistance. New therapeutic strategy at a metabolic syndrome

N.A. Kolomeychenko, E.A. Praskurnichey, O.P. Shevchenko, V.A. Zhukova

Pirogov's Russian State Medical University, Moscow
«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Summary

Aim. To study efficiency of correction hyperleptinemia and infringements of a carbohydrate exchange at patients with a metabolic syndrome under influence of the therapy based on use of an agonist P-imidazoline receptors moxonidine.

Material and methods. 50 patients are included in research with an arterial hypertension and a metabolic syndrome by which therapy moxonidine was spent. On a background of treatment the control of a level the control of arterial pressure, according to casual values and daily monitoring, and also levels of glucose, insulin and leptin blood was carried out.

Results. On a background of treatment moxonidine decrease in levels of insulin and leptin blood that was combined with antihypertension effect of a preparation is ascertained.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, moxonidine, leptin, insulin.

Координаты для связи с авторами: 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся увеличением массы жировой ткани в абдоминальной области, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые, в свою очередь, обуславливают нарушения углеводного, липидного, пуринового

обменов и развитие артериальной гипертензии. Клиническая значимость патологических изменений, наблюдаемых при метаболическом синдроме, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

Артериальная гипертензия (АГ) играет важную роль в прогрессировании атеросклеротического процесса и развитии сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований было показано, что резистентность тканей к инсулину имеет важное значение в патогенезе АГ у лиц с метаболическим синдромом [1]. Гиперинсулинемия, возникающая у больных с инсулинорезистентностью повышает активность симпатической нервной системы, способствует увеличению объема циркулирующей крови за счет увеличения реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных канальцах нефронов, повышает сосудистый тонус [2]. Кроме того, инсулин является фактором, стимулирующим клеточный рост, поэтому гиперинсулинемия способствует пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, и увеличению сосудистого сопротивления [3]. Инсулин оказывает влияние на механизмы трансмембранного ионного транспорта, и увеличение его концентрации приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия, с чем связывается повышение чувствительности гладкомышечных клеток артериол к прессорному влиянию катехоламинов и ангиотензина II [4].

Терапия АГ имеет ключевое значение в лечении больных метаболическим синдромом. При этом важно использовать стратегию, направленную на патогенетические механизмы АГ при метаболическом синдроме. Используемые при этом препараты должны обладать, наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, способностью улучшать метаболизм глюкозы, снижать инсулиновую резистентность тканей, ограничивать влияние на сердечно-сосудистую систему нейрогуморальных факторов, снижать активность симпатической нервной системы, уменьшать задержку натрия и воды. Кроме того, представляется важным возможность влияния антигипертензивных средств на абдоминальное ожирение, механизмы, контролируемые увеличение массы тела, в частности лептинорезистентность. Исследования, проведенные в последнее время, создают теоретическую основу широкого использования при метаболическом синдроме агониста П-имидазолиновых рецепторов моксонидина. Данный препарат центрального действия, оказывая подавляющий эффект в отношении активности симпатического отдела нервной системы, обладает способностью снижения при метаболическом синдроме степени как инсулинорезистентности, так и лептинорезистентности [5, 6].

Цель исследования заключалась в изучении эффективности коррекции гиперлептинемии, а также нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом

Динамика уровня АД и ЧСС, по данным клинических измерений, на фоне терапии моксонидином

Показатель	До лечения	После лечения
САДкл., мм рт. ст.	152,1±16,3	137,1±19,55*
ДАДкл., мм рт. ст.	90,71±6,1	82,1±8,5*
ЧССкл., уд. в мин.	69,7±10,0	66,7±8,5

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

мом под влиянием терапии, основанной на использовании агониста II-имидазолиновых рецепторов моксонидина.

Материал и методы исследования

В исследование включено 50 пациентов, в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст 40 ± 15 лет) с увеличением массы тела (ИМТ в среднем 32 ± 3 кг/м²), наличием АГ 1–2 степени (при измерении аускультативным методом систолическое АД (САД) составило от 133,9 до 153,9 мм рт ст; диастолическое АД (ДАД) от 88,7 до 98,7 мм рт. ст.; по данным суточного мониторирования АД (СМАД) – среднесуточное САД $137 \pm 12,7$ мм рт ст., среднесуточное ДАД $82,6 \pm 9$ мм рт ст.). Больным проводилась терапия моксонидином (Физиотенз, «Solvey Pharma») в суточной дозе 0,4–0,6 мг в соответствии с уровнем артериального давления. Началу активного лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 2 недели, во время которого больные не принимали антигипертензивную терапию. Включенные в исследование пациенты получали моксонидин в виде монотерапии; комбинации с другими антигипертензивными средствами не допускалось.

Сбор анамнестических данных и клиническое обследование больного проводились при включении пациентов в исследование, а также в конце контрольного периода и через 12 недель терапии. Во время промежуточных визитов (4, 6 неделя лечения) при уровне артериального давления 140/90 мм рт.ст. и выше (по данным казуальных измерений) дозу препаратов титровали до 0,6 мг моксонидина в сутки.

В конце контрольного периода и через 12 недель на фоне терапии моксонидином определялся уровень лептина. Для определения уровня лептина крови, забирали венозную кровь (10 мл) утром, натощак. Концентрацию лептина в образцах сыворотки крови определяли иммуноферментным методом. У всех пациентов уровень лептина определяли до начала терапии и через 3 месяца постоянного приема препарата.

Оценка параметров углеводного обмена и уровня инсулинемии проводилась также в конце контрольного периода и на фоне терапии через 12 недель от начала лечения. Она включала в себя проведение стандартного глюкозотолерантного теста (ГТТ) с параллельным определением уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак и на 30-й, 60-й и 120-й минутах ГТТ.

Уровень глюкозы крови определялся стандартным глюкозо-оксидазным методом. Уровень инсулина в сыворотке крови определялся радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов реактивов РИО-ИНС-ПГ1251. По результатам проведенного исследования были рассчитаны интегральные показатели: «площадь под кривой глюкозы» (ППКГ) и «площадь под кривой инсулина» (ППКИ) [10]. Расчеты производили по методу суммы трапеций с применением следующих формул:

$ППКГ = 1/2 \times (Г30 - Г0) \times 30 + Г0 \times 30 + 1/2 \times (Г30 - Г60) \times 30 + Г60 \times 30 + 1/2 \times (Г60 - Г120) \times 60 + Г120 \times 60$, где Г0 – уровень глюкозы крови натощак, Г30, Г60, Г120 – уровни глюкозы крови через 30, 60 и 120 мин. после нагрузки глюкозой;

$ППКИ = 1/2 \times (И30 - И0) \times 30 + И0 \times 30 + 1/2 \times (И30 - И60) \times 30 + И60 \times 30 + 1/2 \times (И60 - И120) \times 60 + И120 \times 60$, где И0 – уровень инсулина в сыворотке крови натощак; И30, И60, И120 – уровни инсулина в сыворотке крови через 30, 60 и 120 мин. после нагрузки глюкозой.

Клиническое артериальное давление (АДкл.) определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова, выполненных в положении обследуемого сидя после 5 минут отдыха в отсутствие терапии или спустя 2–3 часа после приема препарата.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью прибора CardioTens-01 (Mediteck, Венгрия). Средняя продолжительность мониторирования составила $24 \pm 0,5$ часов. В период с 10 до 22 часов АД регистрировалось каждые 15 минут, с 22 до 5 часов – каждые 30 минут, с 5 до 10 часов – каждые 10 минут. При проведении СМАД проводилась оценка таких параметров, как среднесуточный, среднедневной, средненочной уровни САД и ДАД, а также показатели нагрузки давлением (индекс времени и индекс площади гипертонии), вариабельности АД и вычислялся суточный индекс. Величина среднесуточного АД составлявшая 130 мм рт. ст. и более для САД, и 80 мм рт. ст. и более для ДАД рассматривались как повышенные.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Excel 7.0 с использованием рекомендованных критериев. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где не указана другая форма представления данных.

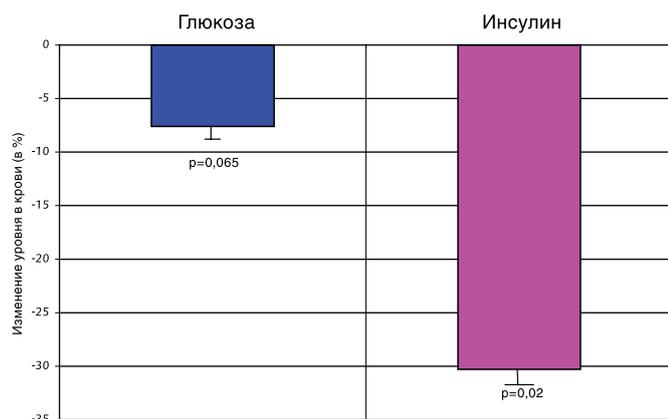
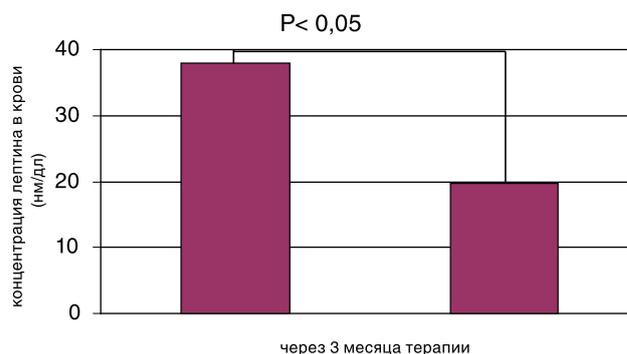
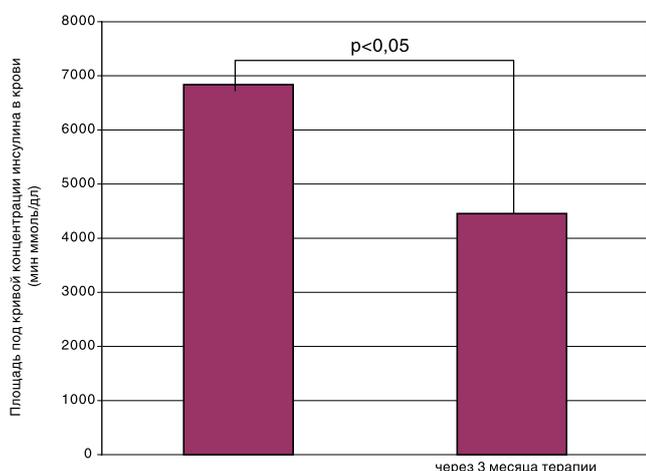
Результаты

По данным клинического измерения АД на фоне терапии моксонидином характеризовалась положительным антигипертензивным эффектом (таблица 1). При этом количество пациентов, у которых удалось достигнуть снижения АД менее 140/90 мм рт.ст. составила 71%. На фоне лечения средние значения САД составили $137,1 \pm 19,5$ мм рт ст и значения ДАД – $82,1 \pm 8,5$ мм рт.ст. Достоверной динамики ЧСС у лиц, получающих моксонидин, отмечено не было.

Динамика показателей СМАД представлена в таблице 2. Особенностью антигипертензивного эффекта моксонидина, по данным СМАД, являлось преимущественное снижение уровня систолического АД в дневной период суток. Среднесуточное АД на фоне лечения по данным суточного мониторирования АД составило $133,5 \pm 12,7$ мм рт ст и $81,6 \pm 7,7$ мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно. При этом в данном исследовании не отмечено достоверного влияния изучаемого препарата на такие показатели, как вариабельность АД, суточный индекс, индекс гипер-

Динамика средних значений АД, по данным суточного мониторинга, на фоне терапии моксонидином

Показатель	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст., среднесуточное среднедневное средненочное	138,4±11,6 144,8±12,3 124,9±11,6	133,5±12,7* 137,5±14,31* 116±34,5
ДАД, мм рт. ст. среднесуточное среднедневное средненочное	82,0±7,55 87,8±7,8 70,3±6,6	81,6±7,7 85,9±6,7 66,0±20,4
СрАД, мм рт. ст. среднесуточное среднедневное средненочное	100,9±8,1 106,9±8,5 88,6±7,4	98,9±8,4 103,1±8,3 79,5±24,5
ПАД, мм рт. ст. среднесуточное среднедневное средненочное	58,2±9,7 59,4±9,7 56,7±9,4	55,7±8,3 55,4±9,5* 56,1±9,9
ЧСС, уд. в мин. среднесуточное среднедневное средненочное	75,6±7,7 80,6±8,4 66,4±6,8	73,9±6,2 78,3±6,6 59,8±18,2

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными**Рис.1. Динамика уровня глюкозы и инсулина в крови на фоне терапии моксонидином****Рис.3. Сравнительная динамика уровня лептина плазмы на фоне терапии моксонидином****Рис.2. Сравнительная динамика инсулинемии на фоне терапии моксонидином, по результатам расчета ППКИ**

тонии, индекс площади гипертонии, а также двойное произведение, что мы объясняем отсутствием выраженных изменений указанных параметров исходно.

В ходе исследования не было выявлено статистически значимого изменения уровня гликемии на фоне приема моксонидина, хотя и отмечалась тенденция к ее уменьшению на 7,6% (рис. 1). Уровень инсулина на фоне терапии моксонидином, напротив, достоверно и значительно снизился.

Анализ влияния препарата на гиперинсулинемию – критерий инсулинорезистентности, – по результатам расчета ППКИ, демонстрировал статистически достоверное снижение уровня инсулина в плазме на фоне терапии моксонидином (рис. 2). Это отражает важную сторону эффекта данного препарата, имеющую значение в контексте патогенетической терапии АГ у лиц с метаболическим синдромом.

По данным показателей концентрации лептина крови в динамике также получено достоверное снижение его уровня на фоне трехмесячной терапии агонистом П-

имидазолиновых рецепторов моксонидином (рис. 3). Тем не менее значительного изменения показателя ИМТ за этот период не произошло и достоверного снижения массы тела отмечено не было, что, возможно, объясняется не продолжительным периодом наблюдения.

Применение моксонидина не сопровождалось развитием серьезных побочных эффектов, требовавших отмены препарата; переносимость препаратов в целом оценена как хорошая. У 74% больных на фоне приема препарата отмечалось появление сухости во рту, которое возникло в первые дни лечения и исчезло при продолжении терапии.

Обсуждение

Медико-социальное значение метаболического синдрома определяется такими наиболее значимыми ассоциированными с ним заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, заболевания репродуктивной системы, некоторые виды злокачественных новообразований, а также респираторные заболевания. Большинство из приведенных нарушений представляют собой основные факторы риска развития большинства кардиоваскулярных заболеваний. Установлена корреляционная связь между ожирением по абдоминальному типу, высоким риском ишемической болезни сердца и смертностью.

Известное негативное влияние метаболического синдрома на развитие кардиоваскулярных событий определяет актуальность разработки мероприятий, направленных на уменьшение его проявлений. В значительной мере успех ее решения зависит от рациональности выбора лекарственных средств, их возможностями оказывать влияние на ключевые патологические изменения, в частности, абдоминальное ожирение и нарушения углеводного и липидного обменов. С этих позиций, применение препаратов, обладающих не только выраженной антигипертензивной активностью, но и положительно влияющих на метаболический профиль соответствует цели лечения больных АГ [9].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о выраженной антигипертензивной эффективности агониста II-имидазолиновых рецепторов моксонидина (Физиотенза) у лиц с метаболическим синдромом. На это указывает динамика уровня АД как по данным казуальных измерений, так и суточного мониторирования.

Важной стороной клинической эффективности агонистов II-имидазолиновых рецепторов является благоприятное влияние на показатели углеводного обмена, что уже было продемонстрировано в целом ряде исследований [13]. Однако в краткосрочных исследованиях достоверного влияния препаратов данной группы на метаболизм глюкозы выявить, как правило, не удается [14]. В нашем исследовании показано, что на фоне лечения моксонидином отмечено статистически достоверное снижение степени гиперинсулинемии, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности инсулинорезистентности под влиянием терапии агонистом II-имидазолиновых рецепторов моксонидином.

Другой важной особенностью препарата является способность корректировать состояние лептинорезистентности, что рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора абдоминального ожирения при метаболическом синдроме. В условиях лептинорезистентности в связи с нарушением рецепторных взаимодействий лептина отмечается гиперлептинемия, отражающая степень выраженности

данных нарушений. В этих условиях лептин, утрачивая анероксигенные свойства, сохраняет многие другие эффекты, в частности способность стимулировать симпатическую нервную систему. Подобное состояние обозначается как селективная лептинорезистентность.

В настоящее время имеются основания предполагать, что имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейроцитоклиновых рецепторов [7,8], часть из которых расположена в месте экспрессии лептинового рецептора. Центральные II-рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии, что показано в эксперименте [6]. Это может свидетельствовать о тесной сопряженности многих эффектов лептина и инсулина. Известно, например, что в условиях гиперлептинемии происходит подавление выработки инсулина клетками поджелудочной железы [3,10]. Инсулин же в свою очередь стимулирует выработку лептина жировой тканью. У больных инсулиномой, как и у других пациентов с высоким содержанием инсулина в крови, отмечено высокое содержание лептина в сыворотке, которое достоверно снижалось после хирургического лечения. У лиц с сахарным диабетом 2 типа уровень инсулина повышен, хотя чувствительность к инсулину снижена, т.е. имеет место состояние инсулинорезистентности. Подобным же образом изменяется и метаболизм лептина. Лептинорезистентность при сахарном диабете 2 типа довольно часто сопровождается инсулинорезистентностью. В условиях лептинорезистентности происходит нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, что может привести к развитию гиперинсулинемии и способствовать манифестации сахарного диабета 2 типа у лиц с избыточным весом [2].

Представленные сведения свидетельствуют о том, что значение гиперлептинемии при метаболическом синдроме выходит за рамки участия данного гормона в патогенезе ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует не только с величиной ИМТ, но и с уровнем АД, активностью ангиотензина II и норадреналина плазмы, что, по мнению Чазовой И.Е. и Мычки В.Б. (2002), указывает на возможность существования патогенетической взаимосвязи гиперлептинемии, активации нейрогуморальных систем и артериальной гипертонии у больных с ожирением [9-12].

Лечение ожирения представляет собой не менее сложную задачу, чем лечение любого другого хронического заболевания. Высокая распространенность ожирения и связанных с ней заболеваний требует проведения эффективных вмешательств, направленных на снижение массы тела. В настоящее время основной рекомендацией в диетотерапии ожирения является умеренное снижение калорийности пищи, поскольку было показано, что диета с ограничением калорийности пищи не позволяет получить дополнительных преимуществ в отношении долгосрочных результатов лечения. Назначение лекарственных препаратов, таких как сибуртамин и орлистат, оказывает потенцирующий эффект в отношении снижения массы тела, однако фармакотерапия должна применяться только в том случае, если пациент соблюдает основные рекомендации программы по нормализации массы тела.

Попытки использования лептина и его агонистов в лечении ожирения предпринимались, принимая во внимание наличие убедительных доказательств участия данного гормона в регуляции жирового обмена. Крупные исследования инъекционной формы лептина показали, что

экзогенный лептин не приводит к снижению веса у лиц с ожирением. Отсутствие ответа на терапию в данном случае объясняется развитием у пациентов с ожирением состояния лептинорезистентности [14], которая не корректировалась при подобном варианте лечения.

Одним из новых и перспективных направлений медикаментозной коррекции лептинорезистентности представляется использование агонистов П1 имидазолиновых рецепторов. Активация центральных П1-рецепторов сопровождается снижением АД вследствие центрального подавляющего воздействия на периферическую симпатическую нервную систему. Это особенно важно, учитывая изложенное выше значение симпатoadrenalовой активации при метаболическом синдроме и лептинорезистентности.

Антигипертензивная эффективность агониста П1-имидазолиновых рецепторов моксонидина при использовании его при метаболическом синдроме ассоциируется с корректирующим влиянием в отношении инсулино- и лептинорезистентности. Демонстрация указанных характеристик фармакологического профиля у агонистов П1-имидазолиновых рецепторов позволяет рассматривать данные лекарственные препараты в качестве средств патогенетической терапии основных проявлений метаболического синдрома.

Литература

1. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. // Кардиология. – 1998. – N. 6. – с. 71–81.
2. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. // Arch. Intern. Med. – 1989. – V.149 – P.1514–1520.
3. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. // Lancet. – 1994. – V. 344. – P. 521–524.

4. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. // Am. J. Hypertens. – 1993. – V. 6. – P. S260–S270.

5. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С., Малахова Н.А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения. Проблемы репродукции 2001; 6: 33

6. Barash I.A., Cheung C.C., Wigle D.S., et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. J Clin Endocrinol 1996; 133: 3144–7.

7. Bray G. The Zucker-fatty rat: a review. Fed Proc 1977; 36:148–53.

8. Cettour-Rose P., Rohner-Jeanrenaud F. The leptin-like effects of 3D peripheral administration of a melanocortin agonist are more marked in genetically obese Zucker (fa/fa) than in lean rats. Endocrinology 2002; 143:2277–83.

9. Cheung C.C., Clifton D.K., Steiner R.A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. Endocrinology 1997; 138:4489–92.

10. Elmquist J.K., Maratos-Flier E., Saper C.B., Flier J.S. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. Nat Neurosci 1998; 1:445–50.

11. Hamilton B.S., Doods H.N. Chronic application of MTH in a rat model of obesity results in sustained weight loss. Obes Res 2002; 10:182–7.

12. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. Ann Intern Med 1999; 130:671–80.

13. De Luca N., Izzo R., Fontana D., et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18:1515–22.

14. Prichard B., Graham B., Owens C. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent. J. Hypert., 1999, 17 (Suppl. 3), 41–54.