

А. В. Мановицкая

Институт Иммунологии ФМБА России, г. Москва

Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом

«...Если бы представители медицинской профессии признавали или понимали ценность таурина, он бы постоянно числился в составе тройки самых популярных «лекарств»».
(Роберт Аткинс)

В последнее десятилетие интерес к метаболическому синдрому (МС) существенно вырос, что, безусловно связано с высокой распространенностью ожирения, сахарного диабета типа 2 (СД), сердечно-сосудистых (ССЗ) и других заболеваний, а также появлением новых данных о связи МС с риском возникновения указанных заболеваний. По данным ВОЗ, к 2025 г. численность пациентов с МС достигнет 500 млн. человек. Эпидемия ожирения наносит значительный ущерб здоровью всех наций мира. В развитых странах мира на лечение ожирения тратится 8–10% годового бюджета, выделяемого на здравоохранение. В США около 70 млн. долларов ежегодно, в Великобритании около 12 млн. фунтов стерлингов. Поэтому в 1997 г. ВОЗ объявила эпидемию ожирения, которая влияет «на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные заболевания» (WHO, 1997 г.).

В октябре 2007 г. на ежегодном конгрессе кардиологов впервые в России были установлены критерии и алгоритмы диагностики МС. Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), МС характеризуется увеличением массы жира, снижением чувствительности тканей организма к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена.

Основной критерий диагностики МС: центральный тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см – у мужчин, а также значительное увеличение массы тела. Дополнительными критериями МС являются гиперинсулинемия или увеличение в крови уровня глюкозы натощак (равного или выше 6,1 ммоль/л); артериальная гипертензия (АД, свыше 140/90 мм рт. ст.); дислипидемия – повышение в крови уровней триглицеридов (Тг) 7 ммоль/л, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, соответственно) и понижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,0 (у мужчин) и 1,2 ммоль/л (у женщин).

Современное общество провоцирует непреднамеренное ожирение у своих граждан, способствуя потреблению высококалорийной пищи с большим содержанием жиров, в тоже время, стимулируя малоподвижный образ жизни.

Взаимосвязь наследственных и средовых факторов особенно очевидна при анализе участия центральной нервной системы в развитии ожирения.

Существуют три типа нарушения пищевого поведения: экстернальное; эмоциогенное; ограничительное (The Eating Disorders, 1993).

1. Экстернальное поведение: проявляется повышенной реакцией больного не на внутренние, а на внешние

стимулы. Например, накрытый стол, принимающий пищу человек. Такие люди используют каждую возможность перекусить, т.е. едят, пока пища им доступна.

2. Эмоциогенное пищевое поведение: «эмоциональный дискомфорт» является стимулом приема пищи; человек «заедает» свои неприятности, формируется эмоциональная зависимость от пищи.

3. Ограничительное пищевое поведение также встречается у больных с ожирением. Попытки самоконтроля, резкого ограничения пищи, не приводят к снижению веса, а всего лишь создают психологический дискомфорт.

Нарушения пищевого поведения часто являются серьезной проблемой, требующей консультации и лечения психотерапевта.

Помимо нарушения пищевого поведения, большую роль в наборе веса играют гиподинамия, а также качественный состав пищи. Жир и углеводы оказывают основное влияние на придание вкусовых качеств нашей пищи и приводят к избытку калорий.

В международном кооперативном исследовании CARDIAC (1985–2005 г) проводилось изучение влияния особенностей питания на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В процессе проведенного исследования было показано, что смертность от ишемической болезни сердца обратно пропорциональна количеству потребляемого с пищей и, соответственно, выделяемого с мочой таурина (Т), максимальное содержание которого отмечается в морепродуктах. Высокая концентрация таурина напрямую связана с меньшей распространенностью ожирения, гипертензии и гиперхолестеринемии.

Эти показатели были максимальными у всего населения Японии, которое ежедневно потребляло рыбу и морепродукты.

Таким образом, авторами делается вывод, что Т, помимо участия в различных физиологических и патофизиологических процессах, обладает профилактическим

эффектом в отношении развития ССЗ. В 2004 г. в Нидерландах закончено 10-летнее наблюдательное исследование, в которое вошли 1507 мужчин и 832 женщины (в возрасте 70–90 лет) из 11 стран Европы. Оказалось, что диета, богатая таурином, снижала риск общей смертности на 23%, коронарной смерти – на 39%, смерти от всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 29%, от рака – на 10%, что совпадает с подобным уменьшением риска, наблюдающимся при умеренном потреблении алкоголя, регулярной физической активности, отказе от курения. Сочетание всех четырех благоприятных факторов уменьшало риск общей смертности на 65%.

В связи с тем, что основной целью лечения метаболического синдрома является нормализация метаболических нарушений, необходимо акцентировать внимание на патогенетических подходах к его терапии, в частности на количественном содержании в пище таурина. Поэтому целесообразно использовать в лечении больных МС препараты, устраняющие дефицит таурина.

Одним из таких препаратов является Дибикор (таблетированная форма Таурина, выпускаемая фирмой «ПИК-ФАРМА, Россия», (регистрационный № 001698/01)).

Таурин – аминокансульфоновая кислота, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина, цистеина, гомоцистеина. К этим же соединениям относятся и биологически активный пептид глутатион. Жизненно необходимая сульфаминокислота таурин найдена практически у всех видов животных. В растительном мире это вещество не встречается.

В середине 20 века благодаря исследованиям японских учёных были выявлены его биологические эффекты, после чего началось интенсивное изучение действия Т на человека. В настоящее время исследователи многих стран продолжают открывать всё новые возможности использования Т у больных с разнообразной патологией. Было установлено, что у больных, страдающих СД или получивших различные травмы, концентрация Т, которая у взрослого человека весом 70 кг содержится в пределах 70 г, падает, а у пожилых людей снижается в 2 раза по сравнению с молодыми.

В патогенезе МС основную роль играет инсулинорезистентность, которая определяется как сниженный биологический ответ тканей на воздействие инсулина. Ожирение способствует усугублению уже имеющейся инсулинорезистентности, в свою очередь, инсулинорезистентность провоцирует дальнейшую прибавку в весе. В течение последних 5 лет в России проведен ряд исследовательских работ, где доказано, что включение в комплексную терапию пациентам с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом препарата Дибикор приводит к достоверному снижению базальной гликемии, HbA_{1c} и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение Дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов (Шестакова 2007; Недосугова, 2006; Мкртумян, Подачина 2008; Крючкова, Адамчик 2009).

Прогрессирование диабетических сосудистых осложнений связывают с окислительным стрессом, развивающимся при самоокислении глюкозы. В результате

образуются свободные радикалы кислорода, которые запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазматических мембран, вследствие чего и образуются конечные продукты неферментного гликозилирования (КПНГ) в сосудистой стенке. У больных сахарным диабетом 1 и 2 типа при включении Дибикора в дозе 1000 мг в состав сахароснижающей терапии через 3 месяца были получены данные, свидетельствующие о нормализации содержания основных фосфолипидов мембраны и восстановлении ее жесткости при обоих типах СД. В частности, менялось отношение холестерина к фосфолипидам и наблюдалось достоверное снижение отношения фосфатидилэтаноламина к фосфатидилхолину (Elizarova, Nedosugova, 1996).

На основании всего вышесказанного, целью наших исследований была оценка тех положительных эффектов, которые выявляются у больных с МС, при применении Т. Было изучено влияние дибикора на метаболические показатели у больных МС с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2. Для подтверждения диагноза «метаболический синдром» нами были использованы критерии международной федерации (IDF, 2005 г., Берлин) по изучению сахарного диабета и рекомендации ВНОК (2007г.)

Материал и методы

В проводимое исследование было включено 32 пациента (мужчин и женщин поровну) с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. Пациенты были распределены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и тяжести заболевания. Возраст пациентов составил $40 \pm 10,8$ и $39,6 \pm 11,2$ лет, соответственно. Все пациенты страдали морбидным ожирением, ИМТ составил у них $48 \pm 4,3$ и $47,5 \pm 3,8$ кг/м² соответственно, окружность талии – равнялась $141 \pm 20,1$ и 139 ± 18 см соответственно. Больные 1 группы – группы сравнения – (18 человек) кроме исходной сахароснижающей терапии (метформин в дозе 1500–2000 мг и/или глимепирид – амарил в дозе 2–3 мг) получали в течение 6 мес. без перерыва дибикор в дозе 1000 мг в сутки. Больные 2 группы (14 человек), находились на терапии с метформином, при неадекватном контроле гликемии включали глимепирид (табл. 1) и не получали дибикор. Состояние углеводного обмена больных оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулина, гликемии натощак и постпрандиальной. Липидный профиль оценивался по уровню ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, Тг в крови. Степень ожирения и характер распределения жировой ткани исследовали в динамике по величине ИМТ, а также по данным биоимпедансметрии (составу тела). Все пациенты в течение 6 месяцев лечения соблюдали низкокалорийную диету (1500–1800 ккал) с ограничением содержания жиров и углеводов.

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев наблюдения у больных обеих групп отмечали статистически достоверную положительную динамику со стороны показателей

Таблица № 1.

Характеристика больных

Медикаментозная терапия	1 группа (18 человек)	2 группа (14 человек)
		метформин в дозе 1500–2000 мг и/или глимепирид (амарил) в дозе 1–3 мг + ДИБИКОР 1000 мг в сутки
Возраст	От 29 до 52 лет Средний возраст 40,2 ± 10,8 лет	От 32 до 58 лет Средний возраст 39,6 ± 11,2 лет
ИМТ кг/м ²	48 ± 4,3	47 ± 3,8
Средний вес пациентов в кг	135 ± 29,8 (от 117 до 182 кг)	127 ± 37,4 (от 114 до 163 кг)
Объем талии в см	141 ± 20,1 (от 130 до 175)	139 ± 18 (от 127 до 178)
Длительность сахарного диабета	Впервые выявленный	

гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (табл. 2). У больных 1 группы уровень гликемии натощак ($6,23 \pm 0,5$ ммоль/л) и постпрандиальной гликемии ($8,1 \pm 0,57$ ммоль/л) был достоверно ниже, чем у больных 2 группы, находившихся на обычной сахароснижающей терапии ($6,9 \pm 0,12$ ммоль/л) и $9,31 \pm 0,46$ ммоль/л, соответственно). Так как постпрандиальная гипергликемия является главной причиной истощения β -клеток островков Лангерганса и прогрессирования СД, повышения HbA_{1c} , можно сказать, что подобный эффект Т способствует снижению риска развития поздних осложнений СД и смертности. Нами было выявлено снижение выраженности инсулинемии в обеих группах пациентов в 1,5–1,6 раз. На фоне лечения дибикором у больных 1 группы уровень инсулина был достоверно ниже, чем у больных 2 группы, находившейся на обычной сахароснижающей терапии. Это свидетельствует о регулирующем влиянии таурина на концентрацию инсулина в крови, улучшение функциональной активности β -клеток. Важным показателем компенсации сахарного диабета является содержание в крови HbA_{1c} , который также используется и как показатель риска развития осложнений СД. У больных обеих исследуемых нами групп выявлена положительная динамика снижения уровня HbA_{1c} . У 5 пациентов 1 группы отмечали нормализацию углеводного обмена: содержание HbA_{1c} в крови больных было менее 6,3% (28%), что возможно связано с осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами Т: он нормализует кальциевый и калиевый обмен в клетках, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы).

У больных получавших на фоне сахароснижающей терапии дибикор, также было отмечено выраженное улучшение липидного профиля (табл. 2). Положительное влияние Т на липидный обмен подтверждается и в многочисленных работах других исследователей. К тому же Т увеличивает кровоток печени и уменьшает активность цитолитических ферментов, что было обнаружено у больных с неинфекционными гепатитами. Двойное действие препарата (на сердце и печень – органы, которые участвуют в кровообращении) приводит к разгрузке миокарда.

Лечения МС требует снижения массы тела на 10–15% от исходного, что позволяет уменьшить инсулинорезистентность и улучшить прогноз. Поэтому ведущее место в комплексном лечении больных МС должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира. Это, прежде всего рациональное питание с ограничением поступления жира и углеводов.

Снижение массы тела у больных 1 и 2 групп наблюдалось нами в течение всех 6 мес исследования. Однако статистически достоверных различий в массе тела у больных 1 и 2 групп отмечено не было. Потеря жировой ткани по сравнению с начальными измерениями подтверждалась данными биоимпедансметрии и составила от 8 до 20% (12–36 кг) у пациентов обеих групп. Уменьшилась окружность талии у пациентов обеих групп, что свидетельствовало о снижении выраженности абдоминально-висцерального ожирения.

Таким образом, включение дибикора, содержащего Т, в дозе 1000 мг в сутки в состав комбинированной сахароснижающей терапии пациентов с МС через 6 месяцев лечения достоверно улучшает показатели углеводного обмена (нормализуется уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии), уменьшается выраженность инсулинорезистентности, нормализуется липидный профиль. На этом фоне снижается доза сульфаниламочевинных препаратов и метформина вплоть до их полной отмены. Применение дибикора на фоне сахароснижающей терапии приводит к улучшению общего самочувствия и повышению качества жизни больных СД типа 2 с МС. Влияя на основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа, Т снижает степень выраженности инсулинорезистентности, улучшает функциональную активность β -клеток, обеспечивает компенсацию углеводного и липидного обменов, тем самым снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом.

В заключение следует отметить, что с 2011 г. Таурин включен в национальные рекомендации, разработанные ВНОК по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Динамика показателей углеводного и липидного обменов у больных основной группы и контрольной группы

Показатель	1 группа (дибикор) n = 18			2 группа (контроль) n = 14		
	До исследования	Через 6 мес.	P	До исследования	Через 6 мес.	p
Гликемия, натощак, ммоль/л	8,3 ± 0,29	6,23 ± 0,5*	0,001	7,9 ± 0,4	6,9 ± 0,12	0,003
Гликемия постпрандиальная	11,8 ± 0,46	8,1 ± 0,57*	0,012	12,3 ± 0,8	9,31 ± 0,46	0,018
Инсулин мкМЕ/мл	44,6 ± 5,3	27,3 ± 4,8*	0,0006	43,2 ± 3,8	28,2 ± 3,9	0,0002
Hb _{сa1} %	8,5 ± 0,3%	6,8 ± 0,35%	0,001	8,4 ± 0,6%	7,19 ± 0,15%	0,001
Вес, кг	135 ± 29,8	114 ± 15,4	0,0021	127 ± 37,4	110 ± 19,6	0,004
ИМТ, кг/м ²	48 ± 4,3	41,0 ± 2,9	0,003	47 ± 3,8	42,0 ± 1,8	0,001
ОТ, см	141 ± 20,1	119 ± 4,6	0,007	139 ± 18	114 ± 6,2	0,006
Холестерин, моль/л	6,8 ± 0,38	5,9 ± 0,9*	0,03	6,9 ± 0,53	6,02 ± 0,64	0,06
Триглицериды, моль/л	2,87 ± 0,91	2,1 ± 0,46*	0,01	2,69 ± 0,65	2,31 ± 0,37	0,28
ЛПНП моль/л	4,72 ± 0,82	4,42 ± 0,8	0,001	4,8 ± 1,1	4,68 ± 1,0	0,5
ЛПВП моль/л	1,11 ± 0,12	1,24 ± 0,06*	0,012	1,16 ± 0,13	1,19 ± 0,23	0,023

* — достоверные данные у больных 1 группы через 6 месяцев наблюдения по сравнению с данными у больных 2 группой (сравнение групп по непараметрическому критерию Уилкоксона, $p < 0,05$).

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // Значение витаминов и микроэлементов в поддержании компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом // Клиническая эндокринология (реферативный сборник науки и техники) 2007, №1, с.3-12
2. А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, В.В. Петраченко. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2008, №2 апрель, Стр 34-39
3. Докишина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопросы медицинской химии. 1976; 22. с. 503-07.
4. Елизарова Е.П. Применение дибикора в кардиологической практике (пособие для врачей). Москва, 2005
5. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Российский кардиологический журнал № 2 (76) / 2009
6. Недосугова Л.В., Котешкова О.М., Балаболкин М.И. Фармакека 2006 №3 (118) Эндокринология, Кардиология
7. Погожева А.В. // Диетологические аспекты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с избыточной массой тела // Сердце: журнал для практикующих врачей
8. М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова М.Ш. Журнал «Сахарный диабет 2007, №10. 2004; Т.3, №6, стр.295-298.
9. Alexander SM et al // NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. // Diabetes. 2003; 52(5): 1210-1214.
10. Bidri M // Taurine: a particular aminoacid with multiple functions // Ann Pharm Fr. 2003; 61(6): 385-91
11. Bouckenooghe T // Is taurine a functional nutrient? // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006; 9(6): 728-33
12. Brownlee M. "Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications" Nature. 2001; Vol. 414, p.813-820
13. Dagenais G.R., Yi Q., Mann J., et al. // Prognostic Impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease // Am. Heart J. — 2005. — Vol. 149. — P.54-60.
14. Dahchour A // Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate of ethanol-dependent rats. // Pharmacol Biochem Behav. 2000; 65(2): 345-50
15. Dahchour A // Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. // Prog Neurobiol. 2000; 60(4): 343-62
16. Dandona P // Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. // Am J Cardiol. 2007; 99(4A): 15B-26B
17. Diehl AM // Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. // Clin Liver Dis; 2004; 8(3): 619-38
18. Durelli L // Antagonism between focal epilepsy and taurine administered by cortical perfusion // Riv Neurol 1976; 46(3): 254-61
19. Kim K // Journal of the American Medical Association 2004; 292:1433-9, 1440-6.
20. Koya D., King G.L. // Protein kinase C activation and the development of diabetic complications // Diabetes. 1998; Vol. 47, p.859-866
21. Lee SH // Enhancing effect of taurine on glucose response in UCP2-overexpressing beta cells. // Diabetes Res Clin Pract. 2004; 66 Suppl 1: S69-74
22. Marcinkiewicz J // Anti-inflammatory effects of taurine derivatives (taurine chloramine, taurine bromamine, and taurolidine) are mediated by different mechanisms. // Adv Exp Med Biol 2006; 583: 481-92
23. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y: Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. Adv Exp Med Biol 1996, 403:615-622.
24. Nagl M., Hengster P., Semenitz E., and W. Gottardi. // The postantibiotic effect of N-chlorotaurine on Staphylococcus aureus. Application in the mouse peritonitis model. // J. Antimicrob. Chemother. 1999; Vol. 43, p. 805-809
25. Nagl Markus, Hess Michael W., Pfaller Kristian, Hengster Paul, and Waldemar Gottardi I. // Bactericidal Activity of Micromolar N-Chlorotaurine: Evidence for Its Antimicrobial Function in the Human Defense System. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000; Vol. 44, No. 9, p. 2507-2513
26. Nakagawa K // Effect of taurine on alteration in adrenal functions induced by stress. // Jpn J Pharmacol. 1975; 25(6): 737-46
27. Olszanecki R, Marcinkiewicz J // Taurine chloramine and taurine bromamine induce heme oxygenase-1 in resting and LPS-stimulated J774.2 macrophages. // Amino Acids. 2004; 27(1): 29-35
28. Yamori Y, Nara Y, Ikeda K, Mizushima S: Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? Adv Exp Med Biol 1996, 403:623-629.
29. Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada, K. Kunimasa, H. Mori, M. Mori Таурин в номе и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований // Российский кардиологический журнал № 6 (86) / 2010
30. Zhang M, Bi LF, Fang JH, Su XL, Da GL, Kuwamori T, Kagamimori S. // Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. // 2003