

8. Угрюмов М. В. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер.: Морфология человека и животных. — М., 1991.
9. Appelqvist J., Larsson J., Ragnarsson-Tennvall G., Persson U. // Foot and Ankle. — 1995. — Vol. 16. — P. 388—394.
10. The Foot in Diabetes / Eds A. Boulton et al. — Chichester, 1994.
11. International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. — Amsterdam, 1999.
12. Textbook of Diabetes / Eds J. C. Pickup, G. Williams. — London; Vienna, 1991. — P. 641—644.

Поступила 30.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.42

Н. Т. Старкова, В. В. Долгов, А. Л. Давыдов, А. П. Ройтман, Л. Ю. Баранова,  
Т. Ю. Трубникова, Н. Л. Сажин

## ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИХ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

*Изучено влияние липостата и манинила на состояние углеводного и липидного обмена, а также их гормональных регуляторов у 36 больных сахарным диабетом типа 2 в возрасте 50—70 лет с избыточной массой тела и дислипидемиями. Показано, что курсовое лечение липостатом в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 мес приводило к нормализации липидного обмена, снижению гликемии и гиперинсулинемии, а также к повышению уровня соматотропного гормона натощак в плазме крови до нормальных значений, чего не отмечено в контрольной группе.*

*The effects of lipostat and maninil on carbohydrate and lipid metabolisms and their hormonal regulators were studied in 36 obese patients aged 50-70 years who had type 2 diabetes mellitus concurrent with dyslipidemia. A course of therapy with lipostat in a daily dose of 20 mg for 3 months was shown to lead to normalization of lipid metabolism, to diminished glycemia and hyperinsulinemia, and to an increase in fasting plasma somatotrophic hormone levels to normal values, these were not observed in the control group.*

В настоящее время большинство отечественных и зарубежных исследователей расценивают инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) как нарушение не только углеводного, но и липидного обмена [1—3, 6, 7, 9]. Тяжесть течения и степень компенсации зависят от выраженности гипергликемии и гиперлипидемии. Плохо контролируемая гипергликемия способствует быстрому развитию и прогрессированию микроангиопатии и полинейропатии, а дислипидемия обуславливает развитие атеросклероза [6—8].

В настоящее время ищутся средства, способствующие лучшей компенсации нарушений у больных СД и снижению инсулинорезистентности — важного фактора в развитии ангиопатий [3, 7]. Существует много данных, подтверждающих участие липидов в этом процессе [7].

Для больных СД типа 2 характерно повышение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2, 5, 7—10].

Статины — группа препаратов, широко применяемых для нормализации липидного обмена путем подавления внутриклеточного синтеза ХС. Показано, что липостат ("Bristol-Myers Squibb", Италия) как один из представителей статинов (правастатин) приводит к снижению ОХС, ХС ЛПНП, аполипоротеина В, ХС ЛПОНП, а также ТГ, увеличивая при этом содержание ХС ЛПВП и аполипоротеина А. Однако многие аспекты действия статинов при СД мало изучены. Недостаточно данных о влиянии этих препаратов на гормональные регуляторы углеводного и липидного обмена.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния статинов на содержание глюкозы, липидов, иммунореактивного инсулина (ИРИ), соматотропного гормона (СТГ) в плазме крови, а также на показатели двухчасового теста смешанной пищевой нагрузки у больных СД типа 2.

### Материалы и методы

Обследовано 36 больных СД типа 2 с дислипидемиями в возрасте от 50 до 70 лет (16 мужчин и 20 женщин), все больные имели избыточную массу тела (ИМТ  $\geq 27$  ЕД). У 9 человек была легкая, а у 27 — среднетяжелая форма заболевания. Все больные находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (гликемия натощак 10—12 ммоль/л, постпрандиальная гликемия не выше 14 ммоль/л;  $Hb A_{1c} \geq 9,15\%$ , глюкозурия  $28,62 \pm 3,12$  г/сут; явления кетоза отсутствовали) и на протяжении от 1 года до 3 лет получали манинил в дозе 0,005—0,015 г/сут.

Все больные методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были разделены на 2 группы. В основную группу из 16 человек (12 мужчин и 4 женщины) вошли больные, которые в дальнейшем получали липостат. Контрольную группу составили 20 больных (4 мужчин и 16 женщин), которые не получали липиднормализующей терапии. Исследование не проводили у пациентов, страдающих тяжелыми дыхательными, сердечно-сосудистыми расстройствами, сердечной недостаточностью с застойными явлениями, а также у лиц с диабетической нефропатией, болезнями печени, у злоупотребляющих алкоголем и больных СД с тяжелым общим состоянием.



Курс терапии липостатом составил 3 мес. Больные получали препарат однократно вечером, во время ужина, в дозе 20 мг. Общеклиническое и клинико-биохимическое обследование проводили до и после курса лечения. Содержание ИРИ в плазме определяли реактивами фирмы "Dako" (Дания), концентрацию СТГ — с помощью наборов фирмы "Biomar НН Elisa" (Германия).

Для анализа концентраций ОХС, ТГ использовали наборы, основанные на ферментативных методах, а для определения ХС ЛПВП — осадитель фирмы "Vital diagnostic". Все исследования проводили на программируемом фотометре "Humalyzer 2000" (Human, Германия). Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда с соблюдением известных ограничений [4]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2.$$

Для оценки доли ХС ЛПВП рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по Климову [4]:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}.$$

В качестве контрольных материалов использовали контрольные сыворотки трех уровней фирмы "Beckman".

Для оценки функционального состояния инсулярного аппарата и степени нарушения углеводного обмена использовали двухчасовой тест смешанной пищевой нагрузки (330 ккал: 80% углеводов, 20% белков и жиров). Тест проводили после 12-часового голодания на фоне отмены приема манинила в день обследования. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли натощак, через 60 и 120 мин после пищевой нагрузки.

Статистический анализ проводили с помощью программы Stat View, результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Содержание ОХС у больных основной и контрольной групп до лечения достоверно не различалось и составляло  $6,32 \pm 0,41$  и  $6,22 \pm 0,55$  ммоль/л соответственно. Начальный уровень ХС ЛПВП составлял  $0,77 \pm 0,06$  и  $0,57 \pm 0,16$  ммоль/л, а ХС ЛПНП —  $3,77 \pm 0,35$  и  $3,27 \pm 0,14$  ммоль/л в основной и контрольных группах соответственно. Содержание ТГ при первичном обследовании составляло  $2,76 \pm 0,42$  ммоль/л в основной и  $3,37 \pm 0,07$  ммоль/л в контрольной группе.

Результаты лечения липостатом оценивали через 3 мес. После применения липостата у всех больных СД типа 2 наблюдалась положительная динамика биохимических показателей (рис. 1). Так, содержание ОХС после применения липостата составило  $4,46 \pm 0,20$  ммоль/л, что на 29,4% меньше, чем аналогичный показатель до лечения.

Отмечалось повышение до нормальных значений уровня ХС ЛПВП —  $1,08 \pm 0,09$  ммоль/л.

Концентрация ХС ЛПНП после лечения составила  $2,41 \pm 0,24$  ммоль/л, а ТГ —  $2,08 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p < 0,2$ ), что на 36 и 24,6% соответственно ниже аналогичных показателей до лечения.

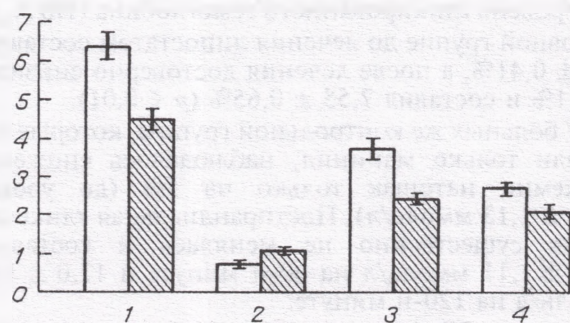


Рис. 1. Влияние липостата на показатели липидного профиля (в ммоль/л) у больных СД типа 2.

1 — ОХС; 2 — ХС ЛПВП; 3 — ХС ЛПНП; 4 — ТГ.

Здесь и на рис. 2: светлые столбики — показатели до лечения, заштрихованные — после лечения.

Уровень базальной секреции ИРИ до лечения составил  $19,26 \pm 1,68$  мкЕд/мл в основной и  $21,3 \pm 3,78$  мкЕд/мл в контрольной группе. После лечения липостатом наблюдалось снижение уровня секреции инсулина натощак до  $9,12 \pm 1,23$  мкЕд/мл, т. е. на 52,6%.

Интересно, что при лечении липостатом наряду с нормализацией липидного обмена отмечалось улучшение компенсации углеводного обмена (рис. 2). Гликемия натощак в основной и контрольной группах первоначально достоверно не различалась и составляла  $7,37 \pm 0,30$  ммоль/л и  $7,49 \pm 1,11$  ммоль/л соответственно. Пищевая стимуляция приводила к увеличению содержания глюкозы в крови у всех больных СД типа 2 на всех этапах исследования. Через 60 мин после пищевой нагрузки уровень гликемии у больных основной группы составлял  $12,7 \pm 0,27$  ммоль/л, у больных контрольной группы —  $13,4 \pm 0,8$  ммоль/л. Через 120 мин концентрация глюкозы составляла  $11,4 \pm 0,29$  ммоль/л в основной и  $11,9 \pm 0,25$  ммоль/л в контрольной группе.

После терапии липостатом в течение 3 мес у всех больных основной группы наблюдалось снижение содержания глюкозы в крови натощак на 22,7% (до  $5,7 \pm 0,21$  ммоль/л) и понижение постпрандиальной гликемии. Так, содержание глюкозы на 60-й минуте после пищевой нагрузки составило  $10,6 \pm 0,30$  ммоль/л, а на 120-й —  $8,9 \pm 0,31$  ммоль/л, что на 16,5 и 22% соответственно ниже аналогичных показателей до лечения.

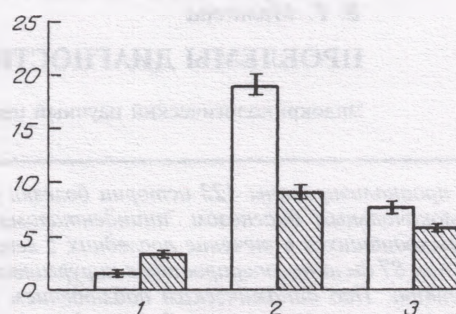


Рис. 2. Влияние липостата на показатели углеводного обмена, концентрацию СТГ и ИРИ у больных СД типа 2.

1 — уровень СТГ (в нг/мл); 2 — уровень инсулина (в мкЕД/мл); 3 — содержание глюкозы плазмы крови натощак (в ммоль/л).



Уровень гликированного гемоглобина (Hb A<sub>1c</sub>) в основной группе до лечения липостатом составлял  $9,5 \pm 0,41\%$ , а после лечения достоверно снизился на 21% и составил  $7,55 \pm 0,65\%$  ( $p < 0,01$ ).

У больных же контрольной группы, которые получали только манинил, наблюдалось снижение гликемии натощак только на 5% (до уровня  $7,21 \pm 1,13$  ммоль/л). Постпрандиальная гликемия также существенно не менялась и составила  $12,9 \pm 1,11$  ммоль/л на 60-й минуте и  $12,0 \pm 1,01$  ммоль/л на 120-й минуте.

Уровень Hb A<sub>1c</sub> в контрольной группе изначально составлял  $9,15 \pm 0,75\%$ , а через 3 мес —  $8,9 \pm 0,43\%$  ( $p > 0,05$ ).

Снижение гликемии у больных после приема липостата одновременно со снижением уровня инсулина указывает на то, что у больных уменьшается инсулинорезистентность (см. рис. 2).

Особая роль в развитии инсулинорезистентности принадлежит гормону роста как жиромобилизующему фактору в поддержании состояния липидного обмена [2, 3, 6].

В результате проведенной работы на фоне применения липостата выявлено, что базальное содержание СТГ в крови повышалось (см. рис. 2).

Так, если исходный уровень СТГ составлял  $0,92 \pm 0,14$  нг/мл в основной и  $0,44 \pm 0,10$  нг/мл в контрольной группе, то после лечения липостатом концентрация СТГ в основной группе повысилась до  $2,9 \pm 0,40$  нг/мл, т. е. более чем в 2 раза (на 215%).

Применение манинила (без липиднормализующей терапии) в средних терапевтических дозах не сопровождалось изменениями базальных концентраций ИРИ и СТГ в плазме, также не было выявлено достоверного изменения содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП [2].

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение липостата у больных СД типа 2 на протяжении 3 мес существенно улучшало показатели углеводного и липидного обмена и приводило к нормализации содержания инсулина и СТГ в плазме крови. Полученные результаты пока-

зывают, что применение липостата у больных СД типа 2 способствует улучшению состояния липидного и углеводного обмена, влияя на патогенетические механизмы инсулинорезистентности с участием инсулина и СТГ.

## Выводы

1. Применение липостата у больных СД типа 2, помимо нормализации липидного обмена, приводило к снижению базальной и постпрандиальной гликемии.

2. Улучшение состояния углеводного обмена под влиянием липостата сопровождалось снижением секреции инсулина и концентрации глюкозы в крови, что, по-видимому, может быть связано с уменьшением инсулинорезистентности.

3. Липиднормализующий эффект липостата у больных СД типа 2 с избыточной массой тела сопровождался нормализацией содержания СТГ в плазме крови, что подтверждает участие этого гормона в метаболических процессах при СД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Давыдов А. Л., Королева А. В., Соколова Е. И. и др. // Физиология человека. — 1999. — Т. 25, № 3. — С. 160—162.
3. Давыдов А. Л. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 10—13.
4. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов: Учебное пособие для врачей / Долгов В. В., Титов В. Н., Творогова М. Г. и др. — Тверь, 1999.
5. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов, сахарный диабет: Учебное пособие для врачей / Долгов В. В., Аметов А. С., Щетникович И. А. и др. — Ржев, 1999.
6. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996.
7. Соколов Е. И. Сахарный диабет и атеросклероз. — М., 1996.
8. Alagozlu H., Gultekin F., Candan F. // Nutr., Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 204—208.
9. Betteridge D. J. // Acta Diabetol. — 1999. — Vol. 36. — Suppl. 3. — P. 25—29.
10. Haffner S. M. // Ibid. — P. 30—34.

Поступила 08.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616.45-006-07

Н. С. Кузнецов, Л. В. Бельченко, П. В. Юшков, А. В. Мановицкая, К. В. Опаленов, В. Г. Мамаева

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В статье проанализированы 123 истории болезни пациентов с первоначальным диагнозом "инциденталом надпочечника", находившихся в течение последних 5 лет в ЭНЦ РАМН, из них 87 было прооперировано в хирургическом отделении центра. Под динамическим наблюдением находилось 36 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом гормонально-неактивной опухоли надпочечника без признаков злокачественного роста. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование (УЗИ, МРТ, КТ, гормональные исследования). Проведено

The paper analyzes the case records of 123 patients with a primary diagnosis of adrenal incidentaloma who were treated at the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in the past 5 years. Of them, 87 patients were operated on at the surgical department of the Center. Thirty six patients with a clinically verified diagnosis of hormonally inactive adrenal tumor without signs of malignant growth were followed up. All the patients underwent comprehensive clinical and instrumental studies (ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography, hormonal studies). Their results were compared