

# КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ДИСЛИПИДЕМИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

*О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Ключевые слова:** дислипидемия, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, фибраты, тиазолидиндионы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторы, диуретики.

Несмотря на то что метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности (ИР), не является отдельной нозологической формой, получено достаточно оснований, чтобы рекомендовать диагностику этого статуса, отличающегося повышенной атерогенностью, и проводить комплексное лечение с учетом сочетания нескольких метаболических нарушений и особенностей взаимодействия составляющих компонентов [2]. Сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при МС требует подбора комплексных схем лечения, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, модифицирующих дислипидемию (ДЛП) и улучшающих гликемический профиль. Решению этой задачи способствует интенсивная разработка препаратов, имеющих свойства агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs) — тиазолидиндионов [5]. ИР развивается до клинических проявлений диабета и часто сопровождается ожирением, в частности висцеральным. Резистентность адипоцитов к антилипидолитическому эффекту инсулина ведет к хроническому повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови. ИР печени и скелетных мышц приводит к снижению захвата глюкозы клетками и повышению глюконеогенеза. Дисфункциональные жировые клетки продуцируют избыточное количество цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, резистина), которые приводят к ИР, воспалению, атеросклерозу, снижению секреции инсулинчувствительных цитокинов, таких, как адипонектин [1, 5, 28].

МС объединяет кластер клинических признаков, включающих висцеральное ожирение, гипергликемию, ДЛП, артериальную гипертензию (АГ), совокупность которых является существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и

сахарного диабета 2 типа (СД2). СД2 включает метаболические и сосудистые нарушения, в том числе ИР, ДЛП, сосудистое воспаление. Каждое из этих нарушений представляет собой фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 28].

Более чем у 70% пациентов с СД2 выражена та или иная степень ДЛП. Типичным для этой патологии является повышенный уровень триглицеридов (ТГ), низкий показатель холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП). Результаты исследований доказывают, что нарушение липидного обмена является более важным фактором риска ИБС по сравнению с уровнем  $HbA_{1c}$ . Более 80% пациентов с СД2 умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Способность селективных агонистов PPAR $\gamma$  (таких, как фибраты) нормализовать ДЛП хорошо известны. Фибраты снижают риск смертности при ИБС, модифицируя атерогенный липидный профиль. Поэтому препараты этого ряда рекомендованы пациентам с ДЛП и высоким риском ИБС [27, 37]. Также известно, что агонисты PPAR $\gamma$  могут позитивно влиять на диабетическую ДЛП, хотя тиазолидиндионы проявляют разные эффекты: пиоглитазон повышает уровень ХСЛПВП и снижает уровень ТГ, розиглитазон повышает уровень ХСЛПВП, но в то же время этот препарат повышает уровень общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) [29]. Есть доказательства того, что пиоглитазон снижает уровень ТГ, повышая уровень фракционного катаболизма липидов в большей степени, чем снижает его продукцию печенью. Помимо этого, тиазолидиндионы улучшают постпрандиальный метаболизм липидов. Все три препарата (розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон) индуцируют снижение маленьких плотных частиц ЛПНП, обладающих атерогенными свойствами [20, 23, 25, 27].

**Агонисты PPARs:  
механизмы гиполлипидемического  
и клинического эффектов**

Три изоформы PPARs ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) активируются жирными кислотами (ЖК) и дериватами ЖК — эйкозаноидами. PPAR $\alpha$  экспрессируется, главным образом, в тканях с высоким уровнем катаболизма ЖК (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPAR $\gamma$  экспрессируется преимущественно в белой и бурой адипозной ткани, в незначительной степени в сердце и скелетных мышцах. Оба типа рецепторов экспрессируются в сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов и в макрофагальных пенистых клетках [9, 37, 40]. PPAR $\delta$  экспрессируется в большинстве тканей. Активирование PPARs лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ретиноидными рецепторами X (RXRs). Образовавшийся димер PPAR-RXR связывается со специфическими последовательностями ДНК, называемыми пероксисомальными пролифератор-ответственными элементами, которые стимулируют транскрипцию генов-мишеней. PPAR $\alpha$  осуществляют регуляцию генов, вовлеченных в захват и окисление ЖК, в воспалительный процесс и сосудистую функцию, в то время как PPAR $\gamma$  регулируют гены, вовлеченные в захват и запасание ЖК, воспалительные реакции и гомеостаз глюкозы. PPAR $\alpha$  регулируют гены, вовлеченные в липидный гомеостаз макрофагов. Активация PPAR $\gamma$  индуцирует экспрессию многих генов вовлеченных в липогенез и ингибирование липолиза [25, 38, 40]. Эти эффекты вызывают повышение массы подкожного жира и снижение плазменного уровня СЖК, что, в свою очередь, повышает чувствительность тканей к инсулину, которая коррелирует с улучшением гликемического контроля. Поскольку PPARs играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе и воспалении, особое внимание уделяется синтезу лигандов PPARs. Липидмодулирующие свойства фибратов также связаны с их способностью селективно активировать PPAR $\alpha$ . Тиазолидиндионы, которые являются структурными аналогами фибратов, активируют PPAR $\gamma$ . В последнее время интенсивно развивают синтез двойных агонистов PPAR $\alpha/\gamma$  и пан-агонистов PPAR $\alpha/\gamma$ ,  $\delta$ . PPAR $\alpha$  потенцирует окисление ЖК в печени, сердце, почках и скелетных мышцах. Активация PPAR $\alpha$  стимулирует экспрессию таких аполиппротеинов, как апоА-V и подавляет экспрессию апоС-III печенью, что приводит к снижению уровня ТГ в хиломикронах и в ЛПОНП, высвобождение ЖК, которые захватываются и накапливаются в адипоцитах или метаболизируются в скелетных мышцах. Активация PPAR $\alpha$  увеличивает экспрессию апоА-I и II печенью, что приводит к повышению уровня ЛПВП и способствует опосредованному ЛПВП выходу ХС из макрофагов путем индукции АТР-связанного кассетного транспортера А1 [9, 25].

Лиганды PPAR $\alpha$  и  $\gamma$  широко применяют при ДЛП и ИР, МС благодаря их свойствам не только снижать уровень ТГ, повышать ХСЛПВП, улучшать

чувствительность к инсулину, но и благодаря противовоспалительному действию, способности нормализовать функцию сосудистого эндотелия и снижать прогрессирование процесса ремоделирования сосудов. Исследования свойств двойных агонистов и пан-агонистов PPARs находятся на начальной стадии.

Препараты, активирующие PPAR $\alpha$ , подавляют экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе: ядерного фактора каппа В, сигнального протеина-1, снижение экспрессии которого ведет к ингибированию продукции эндотелина-1 в эндотелии артерий, снижению продукции макрофагами воспалительных медиаторов — интерлейкина-6, индуцибельной NO-синтазы [40]. Тиазолидиндионы ингибируют пролиферацию, гипертрофию и миграцию гладкомышечных клеток, и, по данным некоторых исследований, снижают соотношение интима/медиа при атеросклерозе.

Результаты двух рандомизированных исследований эффективности тиазолидиндионов PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) и RECORD (Rosiglitazone Evaluated of Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes) свидетельствуют, что пиоглитазон снижает общую смертность и макроваскулярные заболевания, а розиглитазон влияет на кардиоваскулярные события и риск (снижают смертность, случаи инфаркта миокарда). По данным исследований Prevention of Late Advance Events Following Percutaneous Coronary Revascularisation, розиглитазон уменьшает количество случаев смертности от инфаркта миокарда у лиц с ожирением и СД2 [40].

Тиазолидиндионы снижают уровень гликозилированного гемоглобина натощак и при нагрузке глюкозой, не изменяя при этом уровня инсулина/С-реактивного белка. Препараты значительно уменьшают уровень ХСЛПВП, увеличивают чувствительность печени к инсулину. Пиоглитазон в большей степени снижает уровень ТГ и повышает уровень ХСЛПВП, нормализует размер и плотность частиц ЛПНП по сравнению с розиглитазоном. В исследовании Pioglitazone Prevention of type 2 diabetes оценивали эффективность применения пиоглитазона на протяжении четырех лет. Установлено, что препарат способствует предотвращению развития диабета у женщин с умеренным нарушением толерантности к глюкозе [40].

*Результаты клинических испытаний  
мураглитазара и пиоглитазона*

Глитазары — новый класс оральных антидиабетических препаратов, которые активируют ядерные рецепторы PPAR. Каждый подтип рецептора опосредует различные физиологические эффекты, связанные с гомеостазом глюкозы и метаболизмом липидов. Активация PPAR $\gamma$  снижает ИР и улучшает гликемический контроль, в то время как активация PPAR $\alpha$  снижает уровень ТГ и повышает ХСЛПВП. Мураглитазар — двойной агонист PPAR $\alpha/\gamma$  класса

глитазаров, активує два типи рецепторів, нормалізує гіперглікемію і ДЛП [25].

Kendall і др. досліджували ефект муроглітазара в порівнянні з піоглітазоном на глікемічний контроль і рівень ліпідів. Двійне, сліпе, рандомізоване дослідження включало 1159 пацієнтів з СД2, у яких рівень глюкози не можливо було контролювати метформіном. Пацієнтам призначали 5 мг муроглітазара або 30 мг піоглітазону на протязі 24 нед в доповнення до метформіну. Пацієнти отримували статини останні 6 нед перед рандомізацією. Після 12 нед була додана комбінація статинів і фібраторів, і проведена додаткова терапія в разі клінічної необхідності [25]. Відзначено суттєві зміни рівня HbA<sub>1c</sub> після 24 нед прийому муроглітазара або 30 мг піоглітазону, в разі, коли монотерапія метформіном в дозах 1,50—2,55 мг/сут не контролювала цей показувач (HbA<sub>1c</sub> > 7,0 до < 10,0%) (табл. 1).

У частині пацієнтів, приймаючих тiazолідиндіони, в результаті затримки рідини розвиваються периферическі набряки — добре відомий ефект в результаті активації PPAR $\gamma$ . Побічний вплив при терапії цими препаратами відзначено у 16% пацієнтів. У осіб, приймалих піоглітазон, і в другій групі в період 50 нед відзначено набряки відповідно у 8,9 і 11,8% [29]. Агоністи PPAR $\gamma$  також мають властивість блокувати активність кальцевих каналів і стимулювати вивільнення азоту оксиду [8], що також пов'язано з розвитком набряків в 5—10% випадків. Агоністи PPAR $\gamma$  підвищують реабсорбцію натрію поч-

ками, опосередовану інсуліном [31, 32, 41]. набряк легких є найбільш поширеним побічним ефектом на фоні антидіабетических агентів нетіазолідиндіонного ряду в порівнянні з тiazолідиндіонами (80% в порівнянні з 11%) [41], тем не менше тiazолідиндіони не рекомендують при застої серцевій недостатності III—IV функціональних класів.

Таким чином, муроглітазар, двійний агоніст PPAR $\alpha/\gamma$ , значно покращує контроль рівня глюкози при СД2 в разі, коли метформін не контролює глікемічний профіль. В порівнянні з високими дозами піоглітазону (30 мг), 5 мг муроглітазара в більшій ступені знижує рівні HbA<sub>1c</sub>, ТГ, апоВ і підвищує ХСЛПВП. Використання двійних агоністів PPAR $\alpha/\gamma$  більш ефективно при лікуванні пацієнтів з СД2.

Досліджується вплив генетических факторів на розвиток побічних ефектів глітазарів (набряків). На генетически модифікованій лінії мишей з делецією гена PPAR $\gamma$  (PPARG) в печеноческих каналцях досліджували потенціальний механізм індукції тiazолідиндіонами набряків і серцевій недостатності. У них не відбувалося затримка Na<sup>+</sup> в відповідь на тiazолідиндіони. Результати цього експерименту доводять роль PPAR $\gamma$  в регуляції затримки Na<sup>+</sup>. Припускають, що поліморфізм Pro12Ala гена PPARG, поширеність якого становить від 8 до 20% в різних популяціях, є важливим фактором ризику набряка [48]. Інші фактори ризику — жіночий пол і зміна ваги. За даними Hansen, при генотипі Pro12Pro ризик набряків становить 50% [22]. Поэ-

Таблиця 1. Порівняння біохімічесеских і клінічесеских критеріїв ефективності застосування агоністів PPAR

Показувач	Муроглітазар	Піоглітазон	P
Базальний рівень HbA <sub>1c</sub> , %	8,12	8,13	>0,05
Зниження рівня HbA <sub>1c</sub> в порівнянні з початковим, %	1,14	0,85	< 0,0001
Зниження рівня інсуліну натощак, %	5,0	3,6	< 0,0001
НОМА-IR базальний, мкЕД/мл	6,6	6,6	>0,05
Зниження НОМА-IR, %	48,6	37,1	< 0,0001
Зниження рівня СЖК через 12 нед, %	30	21	< 0,0001
Зниження рівня ТГ через 12 нед, %	28	14	< 0,0001
Повищення рівня ХСЛПВП, %	19	14	< 0,0001
Зниження рівня апоВ, %	12	6	< 0,0001
Зниження рівня С-реактивного білка через 24 нед, %	30,2	23,6	0,04
Зниження рівня інгібітора активатора плазміногена, %	30,4	21,5	0,0002
Значительні коронарні події, %	8,2	5,8	=0,03
Повищення маси тіла, %: через 24 нед через 50 нед	(1,4 ± 0,14) кг (2,5 ± 1,8) кг	(0,6 ± 0,15) кг (1,5 ± 1,8) кг	< 0,0001 < 0,0001
Випадки виникнення набряків, %: через 24 нед через 50 нед	9,2 11,8	7,2 8,9	0,33 0,19
Випадки серцевій недостатності через 24 нед	3	1	>0,05

тому определение этого генотипа до назначения тиазолидиндионов является важным фактором предупреждения риска развития отеков. В то же время другие исследователи не установили значительного эффекта этого типа полиморфизма в ответ на тиазолидиндионы [18].

#### *Гиполипидемический эффект фибратов*

Гиполипидемический эффект статинов обеспечивает предупреждение ИБС [7,17]. Однако, несмотря на широкое применение статинов, у пациентов с МС и СД2 количество коронарных событий существенно не уменьшается [16, 37, 44, 45]. В настоящее время применение статинов в качестве монотерапии, даже в оптимальных дозах и при достижении целевых уровней ХСЛПНП, все еще недостаточно эффективным у пациентов со смешанным атерогенным профилем ДЛП при высоком риске коронарных событий.

Во многих исследованиях показано снижение прогрессии и уменьшение количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом или нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема статинов [17, 35]. Но все же стратегия гиполипидемической терапии при МС и СД2 направлена не только на снижение уровня ХСЛПНП, целевым применением статинов является существенное снижение ХСЛПНП. Фибраты могут выступать в качестве альтернативного варианта терапии у пациентов с атерогенным липидным профилем, типичным для МС, который характеризуется повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХСЛПВП и преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц ЛПНП [23, 33]. Несмотря на то, что липидмодифицирующие свойства фибратов используют около 40 лет, только недавно было установлено, что эти свойства определяют их способностью активировать PPAR $\alpha$ .

Проанализированы результаты целого ряда исследований относительно применения гиполипидемических препаратов (не относящихся к статинам или при комбинированной терапии) у пациентов со смешанным атерогенным профилем ДЛП, характерным для МС [13—16, 19, 37, 39, 43, 45, 47].

Несмотря на количество клинических испытаний фибратов меньшее по сравнению со статинами, есть доказательства, свидетельствующие о том, что применение фибратов снижает риск развития сердечно-сосудистого заболевания, особенно в случае нефатального инфаркта миокарда.

Дериваты фибриковой кислоты, такие как гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат, эффективны при гипертриглицеридемии. Помимо того, что препараты этого ряда на 40—60% снижают уровень ТГ, отмечена также их способность на 15—20% повышать показатель ХСЛПВП [12, 34, 42]. Результаты оценки эффективности терапии фенофибратом в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) по изменению липидного спектра, были значительно ниже ожидаемого для ХСЛПВП (отмечено всего 5% повышение) по сравнению, например, с 18%

увеличением этой фракции липидов, установленным в исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention) [24, 37, 47].

Гемфиброзил значительно улучшает (на  $48 \pm 5$  %,  $P < 0,0001$ ) потокозависимую вазодилатацию в ответ на гиперемию, снижает плазменный уровень высокочувствительного С-реактивного белка по отношению к его исходному значению (от 0,80 до 0,70 мг/л,  $P < 0,0001$ ). Фенофибрат, помимо гиполипидемических свойств, обладает способностью повышать уровень адипонектина плазмы на 15% и чувствительность к инсулину [26]. Особенности гиполипидемического эффекта фенофибрата заключаются в снижении на 23% количества маленьких плотных частиц ЛПНП, обладающих атерогенными свойствами, без влияния на уровень ХСЛПНП обычной плотности [46].

Окончательные итоги о результатах сравнения эффективности клинических испытаний между статинами и фибратами еще не подведены. Однако по сравнению со статинами фибратам отдают предпочтение в лечении пациентов с ожирением, ИР и МС. При этом достигаются целевые уровни ХСЛПОНП, ХСЛПВП и ТГ.

Комбинированная терапия, сочетающая статины/фибраты, в частности гемфиброзил, сопровождается повышенным риском рабдомиолиза. Гемфиброзил усиливает миотоксический эффект статинов. Использование гемфиброзила вызывает повышение плазменного уровня статинов. В то же время другие фибраты, такие, как безафибрат и фенофибрат, более безопасны при сочетании со статинами и лучше переносятся пациентами [39, 42].

#### *Гипотензивная терапия при метаболическом синдроме и диабете 2 типа*

АГ является одним из компонентов МС. Гипотензивная терапия влияет на чувствительность к инсулину:  $\beta$ -блокаторы и диуретики оказывают неблагоприятный эффект, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) не влияют на ИР или повышают чувствительность к инсулину [1, 3, 4, 6].

Анализ результатов ряда клинических исследований свидетельствует о снижении риска развития СД2 при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [1, 3]. Применение сартанов или ингибиторов АПФ значительно снижает случаи развития СД2 у пациентов с АГ и застойной сердечной недостаточностью. Механизмы, отвечающие за эти эффекты, приводят не только к повышению чувствительности тканей к инсулину, но и к увеличению его секреции. Вазодилатация, индуцированная ингибиторами АПФ или сартанами, улучшает циркуляцию крови не только в скелетных мышцах, но и в других периферических тканях, тем самым, повышая действие инсулина, а в поджелудочной железе способствует секреции инсулина.

Помимо этих классических эффектов ингибиторов РАС, в последнее время выдвигаются новые гипотезы относительно механизмов действия фар-

макологических препаратов этого ряда. Показан прямой эффект ингибирования РАС или повышение уровня брадикинина на различные фазы сигнального пути инсулина, а также на улучшение эффективности работы транспортера глюкозы GLUT4. Более того, ангиотензин II ингибирует дифференциацию адипоцитов в жировой ткани через рецепторы первого типа, что дало основание предположить, что блокада РАС может предотвращать развитие СД2 путем улучшения функций адипоцитов и влияния на их дифференциацию. Наконец, некоторые липофильные блокаторы рецепторов ангиотензина II, по-видимому, индуцируют активность PPAR $\gamma$  в жировой ткани. Таким образом, защитное действие ингибирования РАС при СД2 может быть в определенной степени аналогичным действию тиазолидиндионов [1].

*Эффективность применения ингибиторов АПФ сартанов для предотвращения развития СД2 по данным многоцентровых исследований*

Почти в половине исследований по изучению влияния ингибиторов АПФ у гипертоников без СД2 отмечено небольшое, но достоверное увеличение чувствительности к инсулину. Последние шесть крупномасштабных клинических исследований показали значительное снижение случаев развития СД2 у лиц с АГ, принимавших ингибиторы АПФ или сартаны в течение 3—6 лет по сравнению с пациентами, принимавшими тиазидные диуретики, антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов, антагонисты кальциевых каналов, амлодипин или плацебо. В исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project), в котором сравнивали эффекты каптоприла и тиазидов или антагонистов  $\beta_1$ -адренорецепторов на снижение относительного риска, этот показатель составил в среднем 14% ( $P = 0,034$ ), 34% ( $P < 0,001$ ) — в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором изучали действие рамиприла и плацебо, 30% ( $P < 0,001$ ) — в ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), где сравнивали действие лизиноприла и хлорталидона, 25% ( $P < 0,001$ ) — в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) с лозартаном и ателололом, 25% ( $P = 0,09$ ) — в исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) с циклосетилом кандесартаном и плацебо и 23% ( $P < 0,001$ ) — в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) с валсартаном и амлодипином. На основании результатов (за исключением HOPE) было сделано заключение, что развитие СД2 является вторичным по отношению к АГ. Обнадешивающие результаты этих исследований стали основанием для проведения двух следующих крупных проспективных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, главная цель которых заключалась в предупреждении развития СД2: DREAM (Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications) с ингибитором АПФ рамипри-

лом и NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) — с валсартаном. Наконец в исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучается возможность предотвращения развития СД2 блокированием РАС при применении ингибиторов АПФ и сартанов или их комбинации. Результаты применения ингибиторов АПФ и сартанов у пациентов с АГ обнадеживающие в плане снижения риска развития СД2 на 14—34% [1].

Современные исследования показали, что ингибиторы АПФ могут улучшать метаболизм глюкозы преимущественно путем, опосредованным кининами и азота оксидом. Помимо этого показано, что один из сартанов — телмисартан, эффективно активирует PPAR $\gamma$  [1].

Таким образом, ингибиторы РАС не только снижают артериальное давление (АД), но и улучшают чувствительность тканей к инсулину, снижают воспалительную реакцию.

*Эффективность комбинированной терапии ингибиторами РАС и диуретиками*

Представляет интерес исследование вопроса, нейтрализуется ли неблагоприятный эффект диуретиков комбинированным использованием лозартана с тиазидными диуретиками (ТД) у лиц с нарушением толерантности к глюкозе? Комбинацию блокаторов РАС с ТД часто применяют для нормализации АД у пациентов с МС [10]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что ТД ухудшают гликемический контроль у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе даже в низких дозах и при сочетании с максимальными дозами лозартана [10, 11, 30, 36, 49]. Значительная часть пациентов, принимавших лозартан и гидрохлортиазид (Л/Г) имела высокий уровень HbA $_1c$ , инсулина и глюкозы через два часа после нагрузочного теста, сходные с таковыми при СД2.

Vakris и др. предположили, что комбинация трандолаприл/верапамил-SR (группа Т/В) имеет преимущества перед комбинацией Л/Г [4]. В проспективных рандомизированных открытых исследованиях сравнивали эффект комбинаций препаратов Т/В и Л/Г у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и АГ ( $n = 240$ ) в течение одного года [4]. У шести больных из 86 (7%) из группы Т/В через 12 нед отмечено развитие диабета, в то время как в группе Л/Г — у 20 из 93 пациентов (21,5%,  $P = 0,007$ ). Сходные результаты получены в конце исследования (11,0 против 26,6%,  $P = 0,002$ ). Повышение уровня HbA $_1c$  по сравнению с исходным было выражено в большей степени в группе Л/Г по сравнению с Т/В ( $P = 0,05$ ). Средние значения АД в группах, уровни липидных фракций, частота сердечных сокращений и показатели высокочувствительного С-реактивного белка в конце лечения не отличались. В обеих группах также были отмечены побочные эффекты: у 6 из 119 (5%) в группе Т/В против 7 из 121 (6%) в группе Л/Г. Комбинацией ингибиторов АПФ с ан-

тагонистами кальция недигидроперидинового ряда в отличие от сартанов с ТД у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и МС достигаются целевые уровни АД. Ухудшение показателей уровня глюкозы через 2 ч после нагрузки глюкозой в группе Л/Г коррелировало с уровнем HbA<sub>1c</sub> и уровнем глюкозы натощак в конце исследований. Повышение уровня инсулина коррелировало с нарушением гликемического контроля в каждой точке исследования. Эти отличия в гликемическом контроле и нарушении чувствительности к инсулину отмечены на 12-й неделе рандомизации [4]. Верапамил-SR снижает кардиоваскулярные события в одинаковой степени с ТД и нейтрализует метаболические эффекты. На основании этого было высказано предположение, что снижение АД комбинацией Т/В предпочтительнее Л/Г в связи с тем, что оказывает более благоприятное влияние на толерантность к глюкозе при МС. Таким образом, применение комбинированной терапии Т/В у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, нормальной функцией почек и МС снижает до минимума риск развития диабета в течение года. Впервые было продемонстрировано, что использование ТД даже в низких дозах негативно влияет на гликемический контроль даже в присутствии блокаторов РАС. Другие исследования также подтверждают, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе сочетание лозартана с ТД в качестве гипотензивной терапии нежелательно. Лозартан inadekvatno воздействует на активность PPAR $\gamma$ , ограниченная способность рецепторов этого класса к нейтрализации неблагоприятного эффекта ТД на метаболизм глюкозы [6, 7]. Таким образом, отдается предпочтение телмисартану в комбинации сартанов/тиазидов по сравнению с лозартаном. Это преимущество обеспечивается тем, что телмисартан частично обладает свойствами агонистов PPAR (25% по сравнению с пиоглитазоном). По результатам исследований STAR (Study of Trandolapril/Verapamil-SR and insulin resistance), использование ТД оказывает неблагоприятный эффект у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, и поэтому предпочтение в качестве гипотензивных препаратов второй линии отдается блокаторам кальциевых каналов или дексозацину при комбинации с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина [11]. Исследованиями

STAR продемонстрировано, что комбинацией ингибиторов АПФ с антагонистами кальция, не относящихся к дигидроперидиновому ряду, в отличие от комбинации сартанов с тиазидными диуретиками, удается не только достичь целевых уровней АД, но и избежать ухудшения гликемического контроля у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) на фоне гипохолестеролиемической терапии оценивалось снижение сердечно-сосудистого риска применением блокаторов кальциевых каналов в сочетании с ингибиторами АПФ по сравнению с диуретиками. В этом исследовании не отмечено отличий в риске ИБС, несмотря на то, что терапия хлорталидоном ухудшала гликемический профиль и увеличивала количество случаев СД2 [6].

В эксперименте на животных и в клинических исследованиях показано, что инфузия инсулина стимулирует симпато-адреналовую систему (САС). Была отмечена корреляционная взаимосвязь между плазменным уровнем инсулина и активностью САС при некоторых патологических состояниях, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях. У лиц с ожирением без ИР активность САС выражена в значительно меньшей степени по сравнению с пациентами с ожирением, у которых отмечено снижение чувствительности к инсулину. Эффект гипотензивных препаратов на состояние САС (ингибирование или активирование) часто влияет на чувствительность к инсулину (табл. 2). Неизвестно, вызывает ли непосредственно активация САС состояние ИР или это состояние представляет эпифеномен метаболических изменений [21].

**Немедикаментозная терапия**

Патофизиологической основой МС признан ряд факторов генетической природы и окружающей среды. Коррекция метаболических нарушений (гипертриглицеридемия, ИР, АГ или СД2) осуществляется с помощью диеты и физических нагрузок. В рекомендациях NCEP (National Cholesterol Education Program) АТР-III (Adult Treatment Panel), направленных на коррекцию ДЛП у пациентов с МС и СД2, предложены следующие изменения в образе жизни: сокращение потребления насыщен-

Таблица 2. Эффект различных гипотензивных препаратов на симпатическую активность и чувствительность к инсулину

Препарат	Симпатическая активность	Чувствительность к инсулину
Диуретики	Повышают	Ухудшают
$\beta$ -Блокаторы	Снижают	Ухудшают
Антагонисты кальция	Не влияют	Не влияют
Ингибиторы АПФ	Снижают	Улучшают
Блокаторы рецепторов АТФ	Снижают	Улучшают
Центральные симпатолитики	Снижают	Улучшают

ных жиров и продуктов с высоким содержанием ХС для эффективного уменьшения уровня ХСЛПНП, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. Прогулки в течение 60—90 мин в неделю и нагрузочные программы, разработанные с учетом возраста пациентов, снижают риск смертности от ИБС на 50%. Если изменение образа жизни у пациентов с высоким риском атеросклероза или при атерогенных ДЛП не приводит к желаемым результатам, то в этом случае необходимо медикаментозное лечение.

В случае гиперхиломикронемии рекомендовано значительное снижение потребления пищевых продуктов с высоким содержанием насыщенных и ненасыщенных жиров. По рекомендациям NCEP потребление углеводов должно составлять 55—60% (главным образом клетчатки), белка — 15—20% ежедневно, в то время как количество общего или насыщенных жиров не должно превышать 30 и 7% соответственно. Снижение уровня ТГ в ответ на диету и снижение массы тела составляет 25%, но отмечаются значительные индивидуальные вариации этого показателя, которые в значительной степени генетически детерминированы [2].

Потребление  $\omega$ -3-жирных кислот (эйкозапента-ноевая и декозагексаноевая) и их метаболитов, которые являются составными компонентами рыбьего жира, в значительной степени уменьшает плазменный уровень ТГ (более чем на 20%), улучшает гликемический контроль и агрегационные свойства тромбоцитов, снижает риск развития МС, СД2 и смертность от инфаркта миокарда. Также меньше наблюдается случаев конверсии МС в СД2.

### Заключение

Статины признаны препаратами первой линии при агрессивной гиполипидемической терапии, сокращающей риск ИБС у лиц со смешанным типом ДЛП. Но при этом у многих пациентов с высоким риском коронарных событий использование статинов в качестве монотерапии не приводит к желаемым результатам, что является основанием для обсуждения других подходов к лечению смешанных ДЛП при ИР. Сочетание нескольких фак-

торов риска сердечно-сосудистых заболеваний при МС требует подбора комплексных схем лечения, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, модифицирующих ДЛП и улучшающих гликемический профиль. Решению этой задачи способствует интенсивная разработка препаратов, имеющих свойства агонистов PPARs, тиазолидиндионов. Фибраты, агонисты PPAR $\alpha$ , предложены в качестве альтернативного варианта при типичной для МС ДЛП, если уровень ХСЛПНП уже близок к целевым значениям. Тиазолидиндионы, агонисты PPAR $\gamma$ , улучшают гликемический контроль путем повышения чувствительности к инсулину, в то время как фибраты эффективно корректируют типичные для МС атерогенные ДЛП. Помимо этого, тиазолидиндионы положительно влияют на другие компоненты МС, включая АГ, воспаление, эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сосудов. Двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$  оказывают больший эффект по сравнению с агонистами PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ , и по результатам ряда исследований их применение у лиц с МС считают перспективным. Но клиническое использование препаратов этого ряда ограничено развитием побочных эффектов (задержка жидкости, гемоделиция, сердечная недостаточность) у 15% пациентов. Изучается влияние генетических факторов на развитие отеков при лечении этими препаратами.

Гиполипидемический эффект статинов обеспечивает предупреждение ИБС. Но у пациентов с МС и СД2 количество коронарных событий существенно не уменьшается. Комбинированная терапия, сочетающая статины/фибраты, является более эффективной в коррекции ДЛП, характерных для МС и СД2.

Развитию СД2 и АГ предшествует ИР и ожирение, поэтому при МС и СД2 медикаментозная коррекция одного метаболического нарушения влияет на другое. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе при гипотензивной терапии, включающей комбинацию ингибиторов АПФ с антагонистами кальция недигидроперидинового ряда, удается не только достичь целевых уровней АД, но и избежать ухудшения гликемического контроля.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Эффективность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в снижении риска развития сахарного диабета 2 типа. Фармакогенетика // Укр. терапев. журн.— 2006.— № 1.— С. 85—91.
2. Целуйко В. И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром.— Харьков: Гриф, 2002.— 249 с.
3. American Diabetes Association: Summary of revisions for the 2006 clinical practice recommendations // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29. (suppl. 1).— P. 3.
4. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29.— P. 2592—2597.

5. Bays H., Mandarin L., DeFronzo R.A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 89.— P. 463—478.
6. Barzylay J.I., Davis B.R., Cutler J.A. et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment // Arch. Intern. Med.— 2006.— Vol. 166.— P. 2191—2201.
7. Berndorf R.A., Rudolph T., Appel D. et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension // Metabolism.— 2006.— Vol. 55.— P. 1159—1164.
8. Calnek D.S., Mazzella L., Roser S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase rele-

ase of nitric oxide from endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— Vol. 23.— P. 52—57.

9. *Chinetti G., Lestavel S., Bocher V. et al.* PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway // *Nat. Med.*— 2001.— Vol. 7.— P. 53—58.

10. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 42.— P. 1206—1252.

11. *Cooper-DeHoff R., Cohen J.D., Bakris G.L. et al.* Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the INternational Verapamil SR-Trandolapril STudy [INVEST]) // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 98.— P. 890—894.

12. *Despres J.P., Lemieux I., Robins S.J.* Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease // *Drugs.*— 2004.— Vol. 64.— P. 2177—2198.

13. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomised study // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 905—910.

14. *Farmer M.* Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*— 2003.— Vol. 3.— P. 169—178.

15. *Farmer M., Salko T., Isaacsohn J.L. et al.* Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin + fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil) // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 92.— P. 794—797.

16. *Fazio S., Linton M.F.* The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy // *Curr. Atheroscler. Rep.*— 2004.— Vol. 6.— P. 148—157.

17. *Fisman E.Z.* Statins research unfinished Saga: desirability versus feasibility // *Cardiovascular Diabetol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 16—21.

18. *Florez J.C., Jablonski K.A., Sun M.W.* Effect of the type 2 diabetes-associated PPAR $\gamma$  P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone // *J. Clin. Endocrinol.*— 2007.— Vol. 92.— № 4.— P. 1502—1509.

19. *Gavish D., Leibovitz E., Shapira I., Rubinstein A.* Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety // *Intern. Med.*— 2000.— Vol. 247.— P. 563—569.

20. *Gervois P., Torra I.P., Fruchart J.C., Staels B.* Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2000.— Vol. 38.— P. 3—11.

21. *Grassi G.* Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // *Hypertens. Res.*— 2006.— Vol. 29, N 11.— P. 839—847.

22. *Hansen L., Ekstram C.T., Tabanera y Palacios R. et al.* The Pro 12Ala variant of the PPAR $\gamma$  gene is a risk factor for peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ /a agonist-induced edema in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— Vol. 91, N 9.— P. 3446—3450.

23. *Herz M., Johns D., Reviriego J. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.*— 2003.— Vol. 25.— P. 1074—1095.

24. *Keech A., Simes R., Barter P. et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1849—1861.

25. *Kendall D.M., Rubin C.J., Mohideen P.* Improvement of glycemic control, triglycerides, and hdl cholesterol levels with muraglitazar, a dual ( $\alpha/\gamma$ ) peroxisome proliferator-acti-

vated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy // *Diabetes Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 1016—1023.

26. *Koh K.K., Han S.H., Quon M.J. et al.* Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1419—1424.

27. *Kota B.P., Huang T.H.-W., Roufogalis B.D.* An overview on biological mechanisms of PPARs // *Pharmacol. Res.*— 2005.— Vol. 51.— P. 85—94.

28. *Krauss R.M.* Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes (Review) // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 1496—1504.

29. *Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al.* Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 280—288.

30. *Mancia G., Grassi G., Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.*— 2006.— Vol. 24.— P. 3—10.

31. *Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R.* Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications // *Endocr. Pract.*— 2003.— Vol. 9.— P. 406—416.

32. *Patsouris D., Muller M., Kersten S.* Peroxisome proliferator activated receptor ligands for the treatment of insulin resistance // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2004.— Vol. 5.— P. 1045—1050.

33. *Robins S.J.* Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2003.— Vol. 14.— P. 575—583.

34. *Robins S.J., Bloomfield H.E.* Fibric acid derivatives in cardiovascular disease prevention: results from the large clinical trials // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 431—439.

35. *LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1425—1435.

36. *Sarafidis P., Bakris G.L.* Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes // *Diabetes Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 1167—1169.

37. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 21—27.

38. *Semple R.K., VChatterjee V.K., O'Rahilly S.* PPAR $\gamma$  and human metabolic disease // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol. 116.— P. 581—589.

39. *Shek A., Ferrill M.J.* Statin-fibrate combination therapy // *Ann. Pharmacother.*— 2001.— Vol. 35.— P. 908—917.

40. *Staels B., Fruchart J.-C.* Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 2460—2470.

41. *Tang W.H.W., Francis G.S., Hoogwerf B.J., Young J.B.* Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 1394—1398.

42. *Tenenbaum A., Fisman E.Z., Boyko V. et al.* Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 16.— P. 737—741.

43. *Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z.* Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 614—619.

44. *Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coro-

nary artery disease // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 2197—2202.

45. *Tenkanen L., Manttari M., Kovanen P. et al.* Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166.— P. 743—748.

46. *Tokuno A., Hirano T., Hayashi T. et al.* The effect of statin and fibrate on lowering small dense LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes // *J. Ater. Throm.*— 2007.— Vol. 14, N 3.— P. 128—132.

47. *Verges B.* Role for fibrate therapy in diabetes: evidence before FIELD // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2005.— Vol. 6.— P. 648—651.

48. *Zhang H., Zhang A., Kohan D.E. et al.* Collecting duct-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks thiazolidinedione-induced fluid retention // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2005.— Vol. 102.— P. 9406—9411.

49. *Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al.* Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // *Hypertension.*— 2006.— Vol. 48.— P. 219—224.

## КОРЕКЦІЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ Й ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

**О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова**

Гіполіпідемічний ефект статинів запобігає розвитку ішемічної хвороби серця. Та попри широке застосування статинів істотно кількість коронарних подій не зменшується. Багато їх спостерігається при метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу. Застосування фібраторів знижує ризик розвитку серцево-судинної патології, особливо в разі нефатального інфаркту міокарда. Порівняно зі статинами фібраторам віддають перевагу в лікуванні пацієнтів з ожирінням, інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом. Інгібітори ренін-ангіотензинової системи не тільки знижують тиск крові, а й підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують запальну реакцію. Тіазидні діуретики погіршують глікемічний контроль у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози навіть у низьких дозах і в поєднанні з максимальними дозами лозартану. Метаболічні порушення (гіпертригліцеридемію, інсулінорезистентність та цукровий діабет) і артеріальну гіпертензію можна скоригувати за допомогою дієти й фізичних навантажень.

## CORRECTION OF INSULIN RESISTANCE, DISLIPIDEMIA AND HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova**

The hypolipidemic statins' effect provides prevention of the cardiovascular diseases (CVD) progression. However despite of wide statins use there is no significant reduce of coronary events. Many of them take place in the case of metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The use of Fibrates results in the reduction of CVD progression risk, especially in the case of nonfatal myocardial infarction. Fibrates have preferential use in patient with obesity, insulin resistance (IR) and MS in comparison with statins. The rennin-angiotensin system inhibitors not only reduce blood pressure but also ameliorate tissue sensitiveness to insulin and decrease inflammatory reaction. The agents of thiazide diuretics class worsen glycemic control in patients with disturbance of glucose tolerance even in low doses and in combination with maximal doses of losartane. The correction of metabolic disturbances (hypertriglyceridemia, IR and DM2) and hypertension may be realized with diet and physical training.