



УДК 616.379-085.225

**АДАПТИРОВАННАЯ СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ****ADAPTED REGIMEN OF METFORMIN APPLICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH OBESITY****Н.В. Демихова  
N.V. Demikhova***Сумский государственный университет  
40007 Украина, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2  
Sumy State University  
40007 Ukraine, Sumy, Rymsky-Korsakov Str., 2**e-mail: nadezhda-sumy@mail.ru*

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, ожирение, метформин.  
*Key words:* diabetes mellitus type 2, obesity, metformin.

*Резюме.* В работе показано положительное влияние применения адаптированной схемы применения препарата метформин в течение 2 месяцев на показатели углеводного обмена и клиническое течение сахарного диабета (СД) 2 типа при обследовании 49 пациентов. При проведении монотерапии метформином у больных СД 2 типа с ожирением без предварительного медикаментозного лечения компенсация диабета достигается в более короткие сроки и сопровождается положительными изменениями липидного обмена и уменьшением массы тела по сравнению с пациентами, которые получали препараты, стимулирующие секрецию инсулина. Преодоление инсулинорезистентности и уменьшение уровня гликемии у больных СД 2 типа с ожирением, получавших предшествующее лечение секретоггами, требует назначения более высоких суточных доз метформина, а у 70% остается необходимость сочетания с препаратами сульфонилмочевины. Побочных эффектов при назначении метформина не зарегистрировано.

*Summary.* The work shows a positive effect adapted regimen of metformin application during 2 months on carbohydrate metabolism and the clinical course of diabetes mellitus (DM) type 2 in the survey of 49 patients. Monotherapy with metformin in patients with type 2 diabetes with obesity without prior drug treatment of diabetes compensation is achieved in a shorter time and is accompanied by positive changes in lipid metabolism and decreased body weight compared with patients who received drugs that stimulate insulin secretion. Overcoming insulin resistance and reduction of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes with obesity who received previous treatment with secretogogs, requires the appointment of higher daily doses of metformin and 70% remains the need for a combination with a sulfonylurea. Side effects of metformin were not registered.

**Введение**

Развитие сахарного диабета (СД) 2 типа происходит преимущественно на фоне ожирения со снижением чувствительности инсулинозависимых тканей, в первую очередь жировой ткани и печени, к инсулину. Это первичное селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина сопровождается снижением усвоения глюкозы скелетными мышцами и другими тканями, и приводит к хронической компенсаторной гиперинсулинемии, что является патофизиологической основой серии следующих метаболических нарушений, которые играют ведущую роль в патогенезе артериальной гипертензии, СД 2 типа. Факторами риска развития инсулинорезистентности считаются генетическая предрасположенность, ожирение, гиподинамия, возраст [Tan K.S., Tso K.S., Tam S.C. et al., 2001; Timmis D., 2001].

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и дальнейших метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, повышенная активность симпатической нервной системы. Метаболическими нарушениями чаще сопровождается значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, которая в отличие от жировой ткани другой локализации более иннервирована, имеет более развитую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой [Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al., 1993]. Висцеральные адипоциты имеют большую плотность  $\beta_3$ -адренергических, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, но меньшую плотность  $\alpha_2$ -адренергических и рецепторов к инсулину. Данное обстоятельство определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую - к антилиполитическому действию



инсулина, обеспечивает склонность к гормональным изменениям.

1. Висцерально-абдоминальное ожирение сопровождаются следующие гормональные нарушения: повышение содержания в плазме крови кортизола, повышение тестостерона и андростендиона у женщин, снижение концентрации прогестерона, снижение уровня тестостерона у мужчин, снижение содержания соматотропного гормона, повышение концентраций инсулина и норадреналина. Такие гормональные нарушения способствуют отложению жира преимущественно в висцеральной области, а также развитию инсулинорезистентности и метаболических расстройств [Egan B.E., Papademetriou V., Wofford M. et al., 2005; Guerici B., Verges B., Durlach V. et al., 2000; James R.W., Mathe D., Fruchart J.C., 1998].

2. Коррекция углеводного обмена при СД 2 типа с ожирением является первоочередной целью терапии [Al-Adsani A., Memon A., Suresh A., 2004; Alsheikh-Ali A.A., Abourjaily H.M., Karas R.H., 2002]. Среди средств, снижающих содержание сахара, ведущее место в терапии занимают бигуаниды (метформин). Механизм действия его заключается в: 1) торможении глюконеогенеза в печени; 2) увеличении периферической утилизации глюкозы в мышцах; 3) воздействии на образование инсулина в  $\beta$ -клетках; 4) активации транспортировки глюкозы в мышечной и жировой тканях; 5) торможении всасывания глюкозы в кишечнике. Наиболее важными эффектами метформина является значительное снижение уровня глюкозы в крови без увеличения базальной или стимулированной секреции инсулина и умеренное уменьшение массы тела. Это является значительным аргументом в пользу терапии метформином у больных СД 2 типа с ожирением в сравнении с препаратами сульфонилмочевины, которые наоборот способствуют увеличению массы тела и развитию гиперинсулинемии. У больных СД 2 типа с ожирением вследствие наличия многих атерогенных факторов повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, тяжесть и частота которых под влиянием терапии метформином снижается. При этом происходит снижение инсулинорезистентности, снижение содержания триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, увеличение количества холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение активности ингибитора активатора плазминогена, уменьшения повышенной активности тромбоцитов.

### Цель работы

Изучение динамики гликемии натощак у больных СД 2 типа с ожирением под влиянием адаптированной схемы назначения метформина.

### Материалы и методы

Обследовано 49 больных СД 2 типа с ожирением. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания и средств компенсации углеводного обмена. В первую группу вошли 22 больных с СД 2 типа, которые не получали пероральных таблетированных препаратов и пытались преодолеть диабет диетами, физическими нагрузками и средствами фитотерапии в течение нескольких месяцев ( $3 \pm 2$  мес.) после подтверждения диагноза. Во вторую группу вошли 27 больных СД 2 типа средней тяжести, которые имели продолжительность диабета  $5,7 \pm 1,2$  лет, в течение которых получали сахароснижающую терапию производными сульфонилмочевины второго поколения в среднетерапевтических дозах. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и степени ожирения. Критерием включения в исследование было отсутствие эффективного контроля гликемии, наличие у больных клинических проявлений декомпенсации, что подтверждалось уровнем HbA<sub>1c</sub> и собственное желание пациента изменить схему лечения.

Средний возраст больных составил  $52,2 \pm 8$  лет. Среди них 57,14% (28 человек) - мужчины, 42,86% (21 человек) - женщины. В наследственном анамнезе у 85,71% (42 человека) - СД 2 типа у одного из родителей.

Пациентам было проведено комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза (стаж манифестированного СД 2 типа, семейный анамнез, сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, вид и продолжительность сахароснижающей терапии), объективных и дополнительных методов исследования. Пациентам проводили антропометрические обследования: определяли массу тела (М, кг), рост (Р, м), окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см). Для оценки степени ожирения использовали классификацию избыточной массы тела у взрослых в зависимости от индекса массы тела ВОЗ (1997), согласно которой показатели ИМТ  $30 - 34,9$  кг/м<sup>2</sup> соответствуют ожирению I степени,  $35 - 39,9$  кг/м<sup>2</sup> - II степени, более  $40$  кг/м<sup>2</sup> - III степени. ИМТ рассчитывали путем деления



фактической массы тела на квадрат показателя роста (M/P<sup>2</sup>).

Тип ожирения определяли с помощью измерения окружности талии и бедер и расчета антропометрического показателя ОТ/ОБ. В соответствии с рекомендациями Американского Национального института здоровья показатель, выше 0.9 у мужчин и 0.85 у женщин, расценивали как критерий абдоминального ожирения. Для диагностики СД использовали критерии экспертной группы ВОЗ (1999): гликемия натощак  $\geq 6.1$  ммоль/л, после еды  $\geq 11.1$  ммоль/л.

Для оценки состояния длительной углеводной компенсации определяли уровень гликозилированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> в начале исследования и через 3 месяца наблюдения. Для контроля гликемии на фоне коррекции сахароснижающей терапии проводили определение гликемического профиля (капиллярная глюкоза натощак, через 2 часа после каждого приема пищи и перед сном).

Оценку липидного обмена проводили с помощью определения в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ТГ, липопротеидного спектра (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП).

Содержание инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак определяли иммунорадиометрическим методом *in vitro* с помощью стандартных наборов "Инсулин - ИРМА" фирмы IMMUNOTECH Beckman Coulter Company, Чехия (норма – 2.1-22.0 мкМО/мл).

### Результаты и их обсуждение

На момент начала терапии у больных обеих групп было подтверждено состояние декомпенсации углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальной гликемии, HbA<sub>1c</sub>). Накопление лишнего веса у обследованных больных наблюдалось в виде абдоминального ожирения I-III степени. На фоне приема секретогогов (препаратов сульфонилмочевины второго поколения) у больных 2 группы наблюдался достоверно больший уровень инсулинемии (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа с ожирением (M $\pm$ m)  
Carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes with obesity (M $\pm$ m)**

Показатели	Первая группа (n=22)	Вторая группа (n=27)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35.7 $\pm$ 2.2	36.1 $\pm$ 2.8	p<0.01
Гликемия натощак, ммоль/л	8.24 $\pm$ 0.21	9.87 $\pm$ 0.52	p<0.001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11.42 $\pm$ 0.77	12.23 $\pm$ 0.68	p<0.001
Инсулин, мкМО/мл	24.42 $\pm$ 0.47	26.74 $\pm$ 1.53	p<0.05
HbA <sub>1c</sub> , мкмоль фруктозы / г Hb	8.23 $\pm$ 1.96	9.81 $\pm$ 2.43	p<0.05
ОТ/ОБ	1.1 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.3	p $\geq$ 0.05
ХС, ммоль/л	7.5 $\pm$ 1.4	7.2 $\pm$ 1.2	p<0.001
ТГ, ммоль/л	2.1 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.8	p<0.05
ЛПВП, ммоль/л	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	p<0.05
ЛПНП, ммоль/л	4.0 $\pm$ 0.9	4.7 $\pm$ 0.9	p<0.05
ЛПОНП, ммоль/л	1.0 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.3	p<0.05

Для достижения состояния компенсации углеводного обмена больным 1 группы, кроме гипокалорийной диеты и режима дозированных физических нагрузок, была назначена монотерапия метформином по 500 мг 2-3 раза в сутки в зависимости от начальной гликемии. Критериями оптимальной компенсации углеводного обмена считали уровень глюкозы натощак 5.1 – 6.5 ммоль/л, постпрандиальный уровень – 7.6 – 9.0 ммоль/л согласно рекомендациям European Diabetes Policy Group, 1998. Анализ гликемического профиля через 4 недели показал достижения компенсации у 15 больных (68%) при соблюдении комплаенса, при этом отмечалось уменьшение веса в среднем на 1.3 кг. Другим больным этой группы доза была увеличена до 2000 - 3000 мг в сутки, что привело к снижению уровня гликемии в течение следующих 2-3 недель. Больным 2 группы была назначена адаптированная схема моно- или комбинированной с секретогогами терапии. Через месяц компенсация была достигнута у 44% (12 человек) при среднесуточной дозе 1500-2000 мг метформина, из них монотерапия – 33.3%, сочетание с Амарилом в дозе 2-4 мг в сутки – 66.7%. У 56% (15 человек) больных данной группы наблюдалось уменьшение гипергликемии к диапазону субкомпенсации за счет гликемии натощак (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2**Динамика показателей углеводного обмена у больных СД 2 типа с ожирением**  
**Dynamics of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes with obesity**

Показатели	Первая группа (n=22)		Друга группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	8.2±0.2 p<0.05	5.2±0.8	9.8±0.5 p<0.05	6.1±0.7
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11.4±0.7 p<0.05	8.2±0.7	12.2±0.6	8.0±0.9
Инсулин, мкМО/мл	24.42±0.4	22.1±0.2	26.74±1.53	25.91±1.43

Таким образом, под влиянием метформина в течение 2 месяцев у больных СД 2 типа с ожирением отмечается достоверная положительная динамика снижения уровня гипергликемии как натощак (с 8.24±0.21 до 5.2±0.8 в 1 группе и с 9.87±0.52 до 6.1±0.7 ммоль/л во 2 группе), так и после еды (с 11.42±0.7 до 8.2 ± 0.7 в 1 группе, с 12.23±0.68 до 8.0±0.9 во 2 группе). Изменения углеводного обмена происходят параллельно с изменениями показателей липидограммы (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3**Динамика показателей жирового обмена у больных СД 2 типа с ожирением**  
**Dynamics of lipid metabolism in patients with type 2 diabetes with obesity**

Показатели	Первая группа (n=22)		Друга группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35.7±2.2	32.4±1.1	36.1±2.8	36.0±1.6
ХС, ммоль/л	7.5±1.4	5.6±1.1	7.2±1.2	6.0±1.0
ТГ, ммоль/л	2.1±0.7	2.0±0.4	2.4±0.8	2.2±0.7
ЛПОНП, ммоль/л	1.0±0.2	0.9±0.1	1.2±0.3	1.2±0.2

Тенденция к нормализации уровня ТГ, общего ХС, ЛПОНП вместе с улучшением субъективного состояния больных и уменьшением массы тела в течение двух месяцев лечения имела быстрые темпы у больных 1 группы.

Таким образом, использование препарата метформин у больных СД 2 типа с ожирением показало эффективность его действия как при монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии у больных с выраженной инсулинорезистентностью. Доказана целесообразность подбора индивидуальных схем с учетом степени декомпенсации углеводного обмена, жирового обмена, инсулинорезистентности и анамнеза.

**Выводы**

1. При проведении монотерапии метформином у больных СД 2 типа с ожирением без предварительного медикаментозного лечения компенсация диабета достигается в более короткие сроки и сопровождается положительными изменениями липидного обмена и уменьшением массы тела по сравнению с пациентами, которые получали препараты, стимулирующие секрецию инсулина. Уровень инсулинемии у больных этой группы достоверно ниже как в начале лечения, так и через 2 месяца по сравнению с аналогичными показателями 2 группы.

2. Преодоление инсулинорезистентности и уменьшение уровня гликемии у больных СД 2 типа с ожирением, получавших предшествующее лечение секретоггами, требует назначения более высоких суточных доз метформина, а у 70% остается необходимость сочетания с препаратами сульфонилмочевины. Положительная динамика массы тела в данной группе больных не является достоверно подтвержденной течение 2 месяцев наблюдений, коррелирует с уровнем инсулинемии и изменениями липидного спектра.

**Литература**

- Al-Adsani A., Memon A., Suresh A. 2004. Pattern and determinants of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus patients in Kuwait. *Acta diabetol*, 41: 129-135.
- Alsheikh-Ali A.A., Abourjaily H.M., Karas R.H. 2002. Risk of adverse events with concomitant use of atorvastatin or simvastatin and glucose-lowering drugs (thiazolidinediones, metformin, sulfonylurea, insulin, and acarbose). *American Journal of Cardiology*, 89 (June 1): 1308-1310.



Egan B.E., Papademetriou V., Wofford M. et al. 2005. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in the TROPHY Sub-Study: Contrasting Views in Patients with High-Normal Blood Pressure. *American Journal of Hypertension*, 18 (1): 3-12.

Guerici B., Verges B., Durlach V. et al. 2000. Relationship between altered postprandial lipemia and insulin resistance in normolipidemic and normoglycose tolerant obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 24 (4): 468-478.

James R.W., Mathe D., Fruchart J.C. 1998. Lipoprotein abnormalities and insulin resistance. *Atherosclerosis XI*. Paris: Elsevier: 1083-1088.

Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al. 1993. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in individuals with small dense low density lipoprotein particles. *Journal Clin. Invest.*, 92: 141-146.

Tan K.S., Tso K.S., Tam S.C. et al. 2001. Acute effect of orlistat on postprandial lipaemia in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2 (Suppl. 1): 53.

Timmis D. 2001. Diabetes. *British Medical Bulletin*, 59: 159-172.

### Literature

Al-Adsani A., Memon A., Suresh A. 2004. Pattern and determinants of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus patients in Kuwait. *Acta diabetol*, 41: 129-135.

Alsheikh-Ali A.A., Abourjaily H.M., Karas R.H. 2002. Risk of adverse events with concomitant use of atorvastatin or simvastatin and glucose-lowering drugs (thiazolidinediones, metformin, sulfonylurea, insulin, and acarbose). *American Journal of Cardiology*, 89 (June 1): 1308-1310.

Egan B.E., Papademetriou V., Wofford M. et al. 2005. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in the TROPHY Sub-Study: Contrasting Views in Patients with High-Normal Blood Pressure. *American Journal of Hypertension*, 18 (1): 3-12.

Guerici B., Verges B., Durlach V. et al. 2000. Relationship between altered postprandial lipemia and insulin resistance in normolipidemic and normoglycose tolerant obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 24 (4): 468-478.

James R.W., Mathe D., Fruchart J.C. 1998. Lipoprotein abnormalities and insulin resistance. *Atherosclerosis XI*. Paris: Elsevier: 1083-1088.

Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al. 1993. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in individuals with small dense low density lipoprotein particles. *Journal Clin. Invest.*, 92: 141-146.

Tan K.S., Tso K.S., Tam S.C. et al. 2001. Acute effect of orlistat on postprandial lipaemia in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2 (Suppl. 1): 53.

Timmis D. 2001. Diabetes. *British Medical Bulletin*, 59: 159-172.