

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ТА ОЖИРІННЯМ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА МОНОТЕРАПІЇ ІНСУЛІНОМ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом НДР «Запальний, ішемічний, больовий синдроми у хворих ІХС: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування», № держ. реєстрації 112U003122.

**Вступ.** На сьогодні усі міжнародні алгоритми лікування цукрового діабету типу 2 (ЦД-2) передбачають застосування метформіну, як базового препарату [1,4]. Відповідно до цих рекомендацій метформін має призначатися усім хворим на ЦД-2, які потребують призначення медикаментозної терапії, за винятком випадків, коли мають місце протипоказання або індивідуальна непереносимість [1,4]. Ці ж рекомендації передбачають застосування метформіну протягом усього періоду терапії ЦД-2, незалежно від того, яка інша цукрознижувальна терапія призначається хворому. Якщо виникає потреба у призначенні інсулінотерапії, то відповідно до діючих рекомендацій відмінюється уся інша гіпоглікемізуюча терапія за виключенням метформіну. Єдиною схваленою причиною відміни метформіну є виникнення протипоказань до його застосування: ниркової або печінкової недостатності, схильності до лактат-ацидозу.

У той же час, у рутинній клінічній практиці значна кількість хворих на ЦД-2, яким призначалася інсулінотерапія, особливо у більш ранні роки, припиняла прийом метформіну і переходила на інсулінову монотерапію. На жаль, інсулінотерапія також не являється оптимальним варіантом терапії у значної кількості пацієнтів з ЦД-2. Даний вид лікування, будучи найбільш ефективним щодо зниження глікемії, має й небажані ефекти, зокрема збільшення маси тіла та зростання ймовірності гіпоглікемії. Пацієнти з ЦД-2 переважно мають ожиріння і потребують застосування високих доз інсуліну, що також призводить до зростання частоти та виразності наведених вище небажаних явищ. Внаслідок сукупності наведених факторів, значна частина хворих на ЦД-2, які перебувають на інсуліновій монотерапії, не досягають цільових показників глікемічного контролю та мають високий рівень кардіоваскулярного ризику. Погіршення глікемічного контролю відбувається також паралельно збільшенню тривалості хвороби

– інсулінотерапія, як і будь-який інший варіант терапії з часом стає менш ефективним.

**Метою роботи** було вивчити ефективність застосування метформіну при додаванні його пацієнтам з ЦД-2 та ожирінням, які тривало отримували монотерапію інсуліном в інтенсифікованому режимі у великих дозах і мають недостатньо компенсований перебіг діабету.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено спостереження за 26 пацієнтами з ЦД-2 у віці від 44 до 68 років. Підбір пацієнтів здійснювали за наступними критеріями: тривалість діабету понад 5 років, тривалість інсулінотерапії понад 3 роки, глікозильований гемоглобін вище 8,0%, ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup>, добова доза інсуліну понад 1 Од/кг або понад 100 Од.

При включенні у дослідження тривалість діабету складала в середньому 12,7 ± 0,96 років. Усі пацієнти на початок спостереження перебували на монотерапії інсуліном терміном від 3 до 7 років (5,8 ± 0,48). У трьох пацієнтів інсулінотерапія була першим етапом цукрознижувальної терапії і призначалася у зв'язку з діагностикою ЦД-2 в стадії виразної декомпенсації. У цих пацієнтів інсулінотерапія була єдиним варіантом лікування, який вони коли-небудь отримували. 23 пацієнта початково отримували пероральну гіпоглікемізуючу терапію і були переведені на інсулінотерапію в зв'язку з недостатньою її ефективністю. Переважна більшість пацієнтів отримувала терапію похідними сульфосечовини – 15 пацієнтів, три пацієнти отримували терапію метформіном і семеро комбінацією метформіну та сульфосечовини. Причиною переводу усіх пацієнтів на інсулінотерапію була недостатня компенсація цукрового діабету з рівнем глікозильованого гемоглобіну понад 10,0%. У шести пацієнтів перехід на інсулінотерапію був додатково обумовлений кардіоваскулярною або неврологічною патологією: інфарктом міокарду, облітеруючою хворобою судин нижніх кінцівок, появою невропатичної виразки. У жодного з пацієнтів, які попередньо отримували метформін, причиною його відміни не були непереносимість метформіну або протипоказання до його застосування. Всі пацієнти при переході на інсулінотерапію попередню гіпоглікемізуючу терапію припинили. Початкове

призначення інсулінотерапії супроводжувалося поліпшенням якості глікемічного контролю, однак протягом всього часу лікування цільового показника глікозильованого гемоглобіну нижче 7,0% вдавалося тимчасово досягти лише у двох пацієнтів. У всіх інших пацієнтів вуглеводний обмін стабільно знаходився в субкомпенсованому стані. З часом відбувалося підвищення показників глікемії, що вимагало збільшення доз інсулінів у лікуванні. В процесі тривалого спостереження у всіх було досягнуто дози інсуліну більше 1 Од/кг/д; цільові показники глікемії при цьому не досягалися.

На час початку спостереження всі пацієнти перебували на інтенсифікованому режимі інсулінотерапії. У всіх пацієнтів відзначалося ожиріння: у 13 – першого, у 9 – другого та у 4 – третього ступеня. Середній ІМТ склав  $37,4 \pm 0,68$  кг/м<sup>2</sup>. У всіх пацієнтів мала місце недостатня компенсація діабету (HbA1c –  $8,6 \pm 0,49\%$ ) за застосування інсуліну у середній дозі  $114,6 \pm 4,4$  Од на добу або  $1,08 \pm 0,3$  Од/кг. У всіх пацієнтів відзначалося постійне зростання дози інсуліну, яке протягом останнього року склало  $7,4 \pm 0,5$  Од. У всіх пацієнтів відзначалося стійке зростання маси тіла, яке протягом останнього року склало  $3,6 \pm 0,2$  кг.

В якості терапії усім пацієнтам додатково до інсуліну призначали метформін у дозі 2000 мг на добу. Початково призначалася доза 1000 мг/д (500 мг двічі на добу) з метою запобігання небажаним явищам з боку ШКТ, через 2 тижні дозу збільшували до 2000 мг/д (1000 мг двічі на добу). За задовільної переносимості та при масі тіла понад 100 кг дозу метформіну збільшували до максимально допустимої – 3000 мг на добу. Перед призначенням метформіну у всіх хворих було проведено визначення рівня креатиніну та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) з метою виключення ниркової недостатності, яка є протипоказанням до застосування метформіну (ШКФ нижче 60 мл/хв.).

Враховуючи те, що добова доза інсуліну була більше 1 Од/кг (100 Од/д), протягом терміну спостереження не передбачалося подальшого збільшення дози інсуліну на фоні застосування метформіну. Залежно від показників глікемії міг відбуватися перерозподіл доз між ін'єкціями інсуліну без зростання добової дози. Термін спостереження за хворими склав 1 рік.

Протягом року, через три, шість та дванадцять місяців проводили контрольне обстеження хворого, яке включало: оцінку маси тіла, окружності талії, контроль глікемії та HbA1c, біохімічне дослідження крові.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Додавання метформіну до інсулінотерапії добре переносилося та справляло позитивний вплив на перебіг діабету у переважної більшості хворих.

Транзиторні небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, метеоризм – відмічалися у трьох хворих на початку терапії. Дані явища носили транзиторний характер і припинилися при подальшому застосуванні метформіну. Титрацію дози

метформіну до 2000-3000 мг на добу було успішно здійснено у всіх пацієнтів.

Зниження рівня HbA1c через 3 місяці від початку застосування метформіну відзначалося у 22 (84,6%) хворих. У 4 пацієнтів динаміка рівня HbA1c була відсутньою або негативною (приріст а 0,3% та 0,5% у двох пацієнтів). Пацієнти, у яких не вдалося досягти зниження рівня HbA1c протягом трьох місяців терапії були виключені з подальшого спостереження в зв'язку з неефективністю у них запропонованого варіанту лікування та необхідністю пошуку інших варіантів цукрознижувальної терапії.

Слід зазначити, що зниження показників глікемії та глікозильованого гемоглобіну вдалося досягти у пацієнтів, у яких протягом попередніх років відзначалася стійка тенденція до зростання даних показників, що відбувалося на тлі підвищення дози інсуліну. Дані пацієнти відносилися до категорії інсулінорезистентних, свідченням чого були високі дози інсуліну (понад 1 Од/кг/д), ожиріння та відсутність посилення гіпоглікемізуючого ефекту при збільшенні доз інсуліну. Всі пацієнти, які перебували під спостереженням отримували інсулінотерапію у інтенсифікованому режимі, який є заключною ланкою цукрознижувальної терапії у хворих на ЦД-2. Таким чином, зниження рівня глікозильованого гемоглобіну свідчить про зменшення інсулінорезистентності у даних пацієнтів. Показники HbA1c становили  $7,9 \pm 0,45\%$ ,  $8,1 \pm 0,52\%$ ,  $7,8 \pm 0,41\%$  та через 3, 6 та 12 міс відповідно. Динаміка змін з вихідним рівнем складала – 0,7%, – 0,5% та – 0,8%, що є свідченням достатньої ефективності запропонованої терапії.

Окрім того, на фоні додавання до терапії метформіну у 21 хворого відмічалася зниження маси, в середньому на  $3,2 \pm 0,6$  кг, яке не було статистично значимим у групі загалом, однак, відрізнялося за направленістю від попереднього зростання. Важливим моментом є й зменшення окружності талії у процесі лікування. Окружність талії є одним з маркерів інсулінорезистентності та кардіо-васкулярного ризику у хворих на цукровий діабет. Зменшення даного показника зі 123,5 до 120,3 см може бути свідченням зменшення ступеню ризику у даної групи пацієнтів.

Додатково до наведеного вище, відзначався позитивний вплив додавання метформіну на показники ліпідного обміну. 18 пацієнтів на час початку участі у дослідженні отримували терапію статинами, у 6 пацієнтів такої потреби не було. Середні показники ЛПНЩ та загальної холестерину були в субоптимальному діапазоні і не потребували значної корекції. Виняток склали тригліцериди, які суттєво перевищували цільовий рівень. Протягом року гіполіпідемічна терапія не змінювалася. Не дивлячись на те, що на початку дослідження у пацієнтів були суб- або нормальні показники ліпідного обміну, через рік після додавання метформіну показники загальної холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів були вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижче початкових. Динаміка у рівні тригліцеридів була при цьому більш значимою (табл.). Слід зазначити, що високий рівень тригліцеридів є однією з характерних особливостей діабетичної

Таблиця

**Динаміка рівня ліпідів на фоні терапії**

	Початок	6 місяців	12 місяців
Загальний холестерин	5,16 ± 0,18	4,78 ± 0,12*	4,73 ± 0,15*
ЛПНЩ	2,76 ± 0,11	2,54 ± 0,17	2,49 ± 0,09*
ЛПВЩ	1,08 ± 0,05	1,11 ± 0,08	1,12 ± 0,06
Тригліцериди	3,24 ± 0,21	2,72 ± 0,13*	2,59 ± 0,14*

**Примітка:** \* - зміни з початковими даними вірогідні.

дисліпідемії і одним з визначальних чинників ураження коронарних артерій як у чоловіків, так і у жінок [2]. Цілком ймовірно, що більш виразна динаміка в рівні тригліцеридів у порівнянні з рівнем холестерину та ЛПНЩ обумовлена тим, що більшість хворих отримувала статини в якості гіполіпідемічної терапії. Основним ефектом застосування статинів є зниження рівня ЛПНЩ, тому даний показник у хворих уже зазнав корекції. У той же час, статини відносно слабо впливають на рівень тригліцеридів. Зниження вмісту тригліцеридів при залученні до терапії метформіну дозволяє досягти більш комплексного впливу на дисліпідемію, а значить, додатково знизити кардіо-васкулярний ризик у даної групи хворих. Наші дані щодо впливу метформіну на показники ліпідного обміну співвідносяться з результатами інших досліджень з тривалістю застосування метформіну понад 6 тижнів та даними проведеного мета-аналізу [5]. Зниження рівня тригліцеридів на фоні застосування метформіну може бути як опосередкованою, вторинною зміною, обумовленою поліпшенням стану вуглеводного обміну, так і обумовленою безпосереднім впливом метформіну на обмін ліпідів [3]. Поліпшення показників ліпідного обміну є важливою перевагою застосування метформіну, оскільки дисліпідемія є не менш важливим фактором ризику, ніж гіперглікемія. Ефект щодо зниження вмісту ліпідів при терапії метформіном є також фармако-економічно привабливим, оскільки альтернативою є призначення фібратів або збільшення доз статинів. Вартість обох варіантів терапії перевищує вартість застосування метформіну. Оцінку змін артеріального ми не проводили, оскільки у значної частини пацієнтів антигіпертензивна терапія протягом року змінювалася.

Загалом відгук на терапію було отримано у 22 (84,6%) хворих. Лише у 15,4% відсотків пацієнтів не відзначалося позитивної динаміки у показниках вуглеводного та ліпідного обміну, маси тіла. Додавання метформіну до інсуліну добре переносилося, побічних явищ, гіпоглікемій не було.

**Висновки.** Додавання метформіну до терапії інсулінорезистентним пацієнтам з ЦД- 2, які перебувають на інсулінотерапії, дозволяє поліпшити якість глікемічного контролю, сприяє зменшенню маси тіла та має ряд інших позитивних впливів, зокрема на показники ліпідного обміну. Застосування метформіну є доцільним у більшості пацієнтів з ЦД-2, резистентних до інсулінової монотерапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати засвідчили доволі високу ефективність запропонованої терапії. Оскільки ЦД-2 є хронічною прогресуючою патологією, доцільним вбачається довготривале – терміном 5-10 років – спостереження за даними хворими з оцінкою не лише динаміки глікемії, а й впливу на кардіо-васкулярну захворюваність та смертність.

## Література

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. – 2013. Vol. 36 (suppl 1). – P. S11-S66.
2. Hokanson J. E. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies / J. E. Hokanson, M. A. Austin // *J. Cardiovasc. Risk*. – 1996. – Vol. 3. – P. 213– 219.
3. Jeppesen J. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM / J. Jeppesen, M. Y. Zhou, Y. D. Chen [et al.] // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17 (10). – P. 1093-1099.
4. Nathan D. M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29 (8). – P. 1963-1972.
5. Wulffel M. G. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review / M. G. Wulffel, A. Kooy, D. de Zeeuw [et al.] // *J. Intern. Med*. – 2004. – Vol. 256 (1). – P. 1-14. .

**УДК** 616. 379-008. 64-08. 357

## **ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ТА ОЖИРІННЯМ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА МОНОТЕРАПІЇ ІНСУЛІНОМ**

**Катеренчук В. І.**

**Резюме.** Обстежено 26 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 на монотерапії інсуліном з неоптимальним контролем глікемії. Всім пацієнтам в якості додаткової терапії було додано метформін у дозі 2000-3000 мг. Позитивного ефекту від терапії було досягнуто у 22 (84,6%) пацієнтів. Було досягнуто не лише зниження глюкози та глікозильованого гемоглобіну, а й поліпшення ряду інших показників, які є незалежними факторами кардіо-васкулярного ризику у даної групи пацієнтів, що підтверджує доцільність застосування такого виду терапії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, інсулінотерапія, метформін.

УДК 616.379-008.64-08.357

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТФОРМИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЮТ МОНОТЕРАПИЮ ИНСУЛИНОМ**

**Катеренчук В. И.**

**Резюме.** Обследовано 26 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, которые получали монотерапию инсулином и имели неоптимально контролируемый диабет. Всем пациентам в качестве терапии было добавлено метформин в дозе 2000-3000 мг. Положительный эффект от лечения был достигнут у 22 (84,6%) пациентов. У них было достигнуто не только стойкое снижение уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина, но и улучшение целого ряда других показателей, которые являются независимыми факторами кардио-васкулярного риска у данной группы пациентов: уменьшение массы тела и окружности талии, снижение уровней холестерина и триглицеридов крови. Полученные данные подтверждают целесообразность использования метформина у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинотерапия, метформин.

UDC 616.379-008.64-08.357

**Metformin in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity, who Receive Insulin as a Monotherapy**

**Katerenchuk V.**

**Abstract.** This article is devoted to actual problem of treatment for obese patient with type 2 diabetes mellitus. Current guidelines for treatment patients with type 2 diabetes mellitus provide recommendation for usage of metformin as basic therapy for all patients with type 2 diabetes mellitus.

The target of this study was to evaluate the efficacy of additional using of metformin in therapy of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, which received high doses insulin monotherapy and have poor glycaemic control.

**Subject and methods of study.** We have observed 26 patients with type 2 DM at age 44 to 68 y. o. The criteria to entrance to the study were: history of type 2 DM more than 5 years, history of treatment with insulin more than 3 years, HbA1c > 8.0%, BMI > 30, daily insulin dose > 1 IU/kg or > 100 IU.

In the start of study patients had average history of diabetes 12,7 ± 0,96 years. All patient had received insulin as monotherapy of diabetes during 5,8 ± 0,48 years.

**Results of study.** Add of metformin had good compliance, had not any significant side effects and provide positive effects for diabetes mellitus at most of subjects. Dose of metformin was successfully up-titrated to 2000-3000 mg for all patients. Reduction of HbA1c level was register at 22 patients (84,6%) after three months of treatment. 4 patients had lack or negative changes. Patients, which had not reduction in HbA1c level, were excluded from the study. Reduction of glycaemia and HbA1c had been achieved at patient, who had stable tendency to previous increase of them, which had place with increase of dose of insulin. All patients received insulin in intensive regimen – the final step of insulin therapy. That's why we can speak about reduction of insulin-resistance at these patients. HbA1c level were 7,9 ± 0,45%, 8,1 ± 0,52%, 7,8 ± 0,41% at 3, 6 and 12 months. Difference with initial level were – 0,7%, – 0,5% та – 0,8%. Such results demonstrate good efficacy of this kind of therapy.

Also we had register weight loss at 21 patients with average rate 3,2 ± 0,6 kg. This change was not significant, but it was achieved at patients who had stable increase of weight in previous years. We had register reduction of waist circumference – one more actual indicator of obesity and insulin-resistance. Reduction of waist circumference from 123,5 to 120,3 cm is a marker of reduction of CV risk.

Positive changes in lipids levels also were shown. 18 patients received statins in the entrance and during the study. Patient had not changes in lipid-lowering treatment. All patients had sub- or normal levels of cholesterol and triglycerides. But 1 year after add of metformin we had register significant reduction of total cholesterol, LDL and triglycerides (p < 0,05). Reduction of triglycerides was more significant. High triglycerides level is one of typical characteristics of diabetic dyslipidaemia and independent factor of CV risk. Patients had received statins, but this drugs have poor effect for reduction of triglycerides. That's why additional reduction of triglycerides level with usage of metformin can improve lipid-lowering therapy and provide improvement of prevention of CV events. Changes in lipids levels may be the secondary result of improvement of glycaemic control or primary effect of metformin. We had not observed changes of blood pressure during the study, because patients had changes in antihypertensive treatment for achieve target levels of blood pressure.

**Conclusions.** Add of metformin for treatment of insulin-resist patients with type 2 Diabetes Mellitus, who are currently treated with insulin, can improve glycaemic control, further to weight loss and has additional positive effects, specifically for metabolism of lipids.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, insulin therapy, metformin.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.*

*Стаття надійшла 4. 09. 2014 р.*