

Влияние динамики массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение первого года терапии инсулином

Джавахишвили Т.Ш., Романцова Т.И.*, Роик О.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва
(ректор – член-корр. РАМН В.П. Глыбочко)

Резюме. Целью настоящего исследования являлось изучение динамики массы тела и ее влияния на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на липидный спектр крови, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в течение первого года терапии аналогами инсулина в сравнении с препаратами инсулина человека. В данном открытом проспективном исследовании принимали участие 157 пациентов с СД2, которые были переведены на терапию инсулином: 112 женщин и 45 мужчин, средний возраст 57 лет, средняя продолжительность заболевания 10 лет. Были сформированы 2 группы наблюдения. Первую группу составили 78 человек в возрасте 57 лет [45; 73] с длительностью заболевания 10 лет [4; 16], в лечении которых были использованы аналоги инсулина – базальный инсулин (гларгин, детемир), двухфазный инсулин (Аспарт 30, Хумалог Микс 25) и инсулин короткого действия (лизпро, аспарт). Во вторую группу вошли 79 пациентов в возрасте 59 лет [46; 75] со стажем заболевания 10 лет [5; 15], которые получали лечение препаратами инсулина человека продолжительного (Протафан, Хумулин НПХ) и короткого действия (Актрапид, Хумулин Р), а также двухфазным инсулином (Микстард, Хумулин М3). Исходно и через год наблюдения у больных определяли параметры углеводного обмена (HbA_{1c} , базальную и постпрандиальную гликемию) и содержание липидов в сыворотке крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХСЛПВП); а также контролировали рост, вес и окружность талии. В ходе исследования было выявлено, что терапия аналогами инсулина обеспечивает статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} , базальной и постпрандиальной гликемии, а также увеличение частоты достижения целевых уровней этих показателей по сравнению с терапией препаратами инсулина человека. Терапия аналогами инсулина сопряжена с меньшим риском увеличения окружности талии у больных СД2 в течение первого года терапии инсулином по сравнению с препаратами инсулина человека. Применение аналогов инсулина позволило достичь статистически значимо более низких уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХСЛПВП по сравнению с использованием человеческих инсулинов. Увеличение массы тела у пациентов с СД2, получающих терапию инсулином, не оказывает отрицательного влияния на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на липидный спектр крови. *Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, аналоги инсулина, масса тела, липиды.

Influence of the dynamics of body weight on the risk factors of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes during the first year of insulin treatment

Dzhavakhishvili T.S., Romantsova T.I. *, Roik O.V.

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya dom 8, building 2, Moscow, Russian Federation 119991

Resume. The aim of the present study was to investigate whether insulin treatment-induced weight gain had an adverse impact on cardiovascular risk factors in insulin-treated type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy when insulin analogues or human insulins are used. A total of 157 patients with newly insulinized type 2 diabetes were included in the study. The patients were divided in two groups. First group consisted of subjects (mean age 57 [45; 73], duration of diabetes of 10 years [4; 16]) who had received long-acting basal (glargine, detemir), premixed (biphasic insulin aspart 30, Humalog Mix 25) or short-acting (aspart, lispro) insulin analogues. Patients from second group (mean age 59 [46; 75], duration of diabetes of 10 years [5; 15]) were treated with intermediate-acting basal (Protophane, Humulin NPH insulin), premixed (biphasic human insulin 30, Humulin M3) and regular (Actrapid, Humulin R) human insulins. Our study has shown that insulin-induced weight gain may not adversely affect cardiovascular risk factors, particularly, lipid profile, in insulin-treated type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy. Use of insulin analogues for treatment of type 2 diabetes patients results in better glycaemic control, significant declines in blood lipid concentrations, less increase in waist circumference compared with human insulins during the first year after initiating insulin therapy. *Keywords:* type 2 diabetes, insulin analogues, weight gain, blood lipids.

*Автор для переписки/Correspondence author – romantsovatatiana@rambler.ru

Как правило, ожирение у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) ухудшает течение артериальной гипертензии, усугубляет инсулинорезистентность, дислипидемию, повышает уровень провоспалительных маркеров [4, 15, 17].

Перевод на терапию инсулином пациентов с СД2 нередко сопровождается увеличением массы тела [2, 6, 7, 8, 9]. Прибавка в весе происходит преимущественно вследствие увеличения количества жировой ткани (как в подкожных отделах, так и в висцеральном депо) [3, 14, 16]. В настоящее время не вполне ясно, оказывает ли изменение массы тела у пациентов с СД2, получающих терапию инсулином, дополнительное негативное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Весь ли набранный на инсулинотерапии вес нужно считать патологическим?

Отмечено, что чем успешнее лечение, т.е. чем более приемлемые показатели углеводного обмена, тем больше ожидаемая прибавка массы тела [9, 10]. Исходя из этого, часть ее можно рассматривать как физиологическую, отражающую коррекцию последствий инсулиновой недостаточности. В пользу этого свидетельствуют данные некоторых исследований, в которых было показано, что снижение концентраций общего холестерина и триглицеридов на фоне инсулинотерапии может наблюдаться вопреки прибавке в весе [6, 16, 18].

В исследовании UKPDS увеличение массы тела у пациентов группы с интенсивным контролем гликемии не ухудшило прогноз в отношении как микро-, так и макроваскулярных осложнений СД2 [17]. В исследовании DIGAMI 2, в котором приняли участие 1253 пациента с СД2, госпитализированные с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ), каждый набранный на инсулинотерапии килограмм веса уменьшал риск смерти пациентов от осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), на 6% [11].

Разработка аналогов инсулина открывает новые возможности для эффективного управления сахарным диабетом в целом и решения проблемы ятрогенного изменения массы тела в частности [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния динамики массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на липидный спектр крови, у больных с СД2 в течение первого года терапии аналогами инсулина в сравнении с препаратами инсулина человека.

Материалы и методы исследования

В данном открытом проспективном исследовании приняли участие 157 пациентов с СД2, которые были переведены на терапию инсулином: 112 женщин и 45 мужчин, средний возраст 57 лет, средняя продолжительность заболевания 10 лет.

Критерии включения: наличие СД2, неэффективность терапии ПССП ($HbA_{1c} > 7,5\%$), желание и возможность осуществлять контроль гликемии с последующей коррекцией дозы инсулина, пройденный цикл обучения в школе диабета.

Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа, предшествующая терапия инсулином, печеночная и почечная недостаточность, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем.

Путем случайного распределения пациентов с использованием математической модели статистики были сформированы 2 группы наблюдения. Первую группу составили 78 человек: 54 женщины и 24 мужчины, в лечении которых были использованы аналоги инсулина – базальный инсулин (гларгин, детемир), двухфазный инсулин (Аспарт 30,

ХумалогМикс 25) и аналоги инсулина ультракороткого действия (лизпро, аспарт). Возраст пациентов этой группы составил 57 [45; 73] лет, стаж диабета 10 [4; 16] лет. Во вторую группу вошли 79 пациентов: 58 женщин и 21 мужчин, которые получали лечение препаратами инсулина человека средней продолжительности действия (Протафан, Хумулин НПХ) и короткого действия (Актрапид, Хумулин Р), а также двухфазным человеческим инсулином (Микстард, Хумулин М3). Возраст пациентов этой группы составил 59 [46; 75] лет, длительность заболевания 10 [5; 15] лет.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Исследование длилось в течение 1 года и включало в себя ежемесячные визиты к эндокринологу с целью определения адекватности проводимой инсулинотерапии. Максимальная доза метформина в данной выборке составляла 2500 мг.

Для определения уровня HbA_{1c} исследовалась проба капиллярной крови из пальца руки пациента. Использовался автоматический анализатор DCA 2000tm. Кроме этого, у больных контролировали рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии; потребность в инсулине (Ед/кг); определяли содержание липидов в сыворотке крови исходно и через год наблюдения.

Для оценки антропометрических данных определялся вес пациентов в килограммах на электронных диагностических весах BeurerBG 19 (Beurer, Германия).

Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости.

Потребность в инсулине рассчитывали как отношение суммарного количества единиц получаемого инсулина к массе тела пациента в килограммах.

Определялась концентрация общего холестерина – ХС, триглицеридов – ТГ, липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП в сыворотке крови колориметрическим ферментативным методом. Уровень липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - ХС\ ЛПВП - ТГ / 2,2$.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 15. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартиль). Одномерный анализ количественных признаков в условиях неподчинения данных закону нормального распределения проводился с использованием критерия Уилкоксона для парных совокупностей и U-теста Манна-Уитни для независимых совокупностей. В условиях нормального распределения использовался критерий Стьюдента.

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов			
Признаки	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=79)	p
Возраст, годы	57 [45; 73]	59 [46; 75]	0,283
Пол (женский/мужской)	54/24	58/21	0,562
Масса тела, кг	79,5 [72,0; 93,9]	80,0 [72,0; 89,2]	0,539
ИМТ, кг/м ²	27,5 [25,5; 31,0]	28,0 [25,7; 32,0]	0,448
Длительность диабета, (годы)	10 [4; 16]	10 [5; 15]	0,232
HbA_{1c} , %	10,3 [9,6; 11,4]	10,2 [9,6; 11,4]	0,748
ГПН, ммоль/л	12,0 [10,1; 13,5]	11,5 [10,5; 12,8]	0,544
ППГ, ммоль/л	15,5 [13,8; 17,2]	14,4 [13,4; 15,7]	0,457
Исходная СП терапия: инсулин/инсулин+метформин	48/30	41/38	0,223

Количественные признаки представлены как медиана Ме [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены как абсолютные частоты.

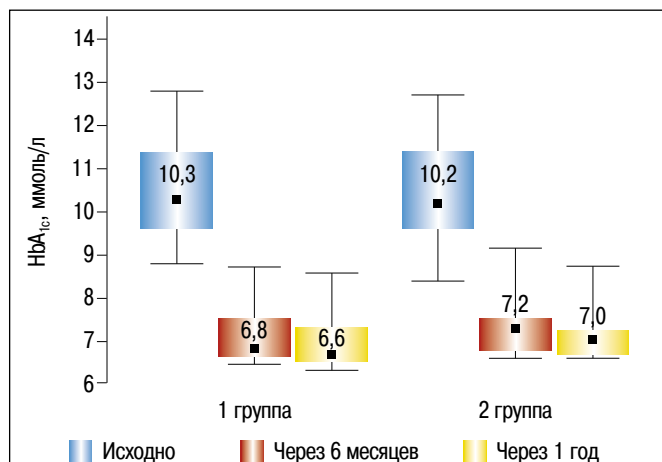
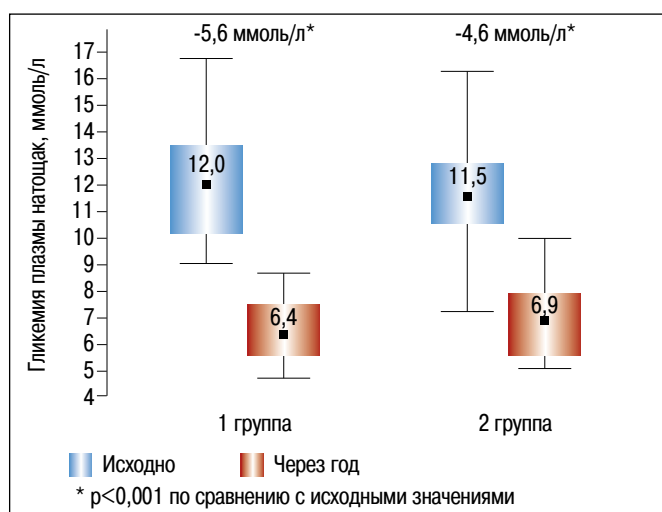
Рис. 1. Динамика HbA_{1c} в группах наблюдения.

Рис. 2. Динамика уровня гликемии плазмы натощак в течение года в обеих группах.

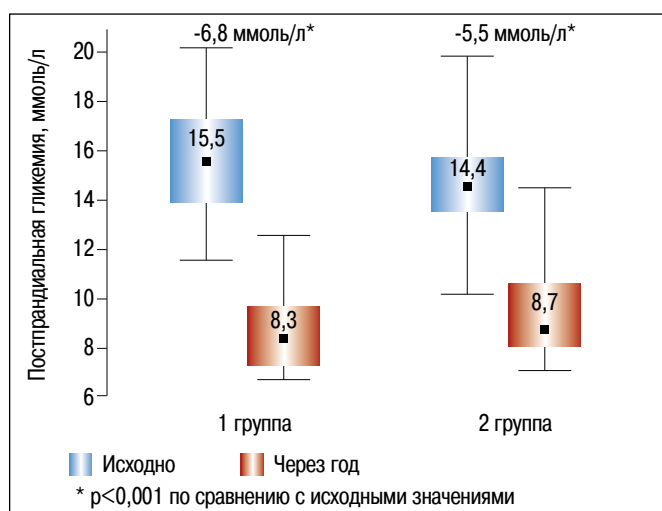


Рис. 3. Динамика уровня постприанальной гликемии в течение года в обеих группах.

В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Лечение инсулином позволило существенно снизить исходные показатели HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак и постприанальной гликемии в течение одного года в обеих группах, однако лучших результатов удалось достичь у пациентов первой группы, которые получали аналоги инсулина (рис. 1, 2, 3).

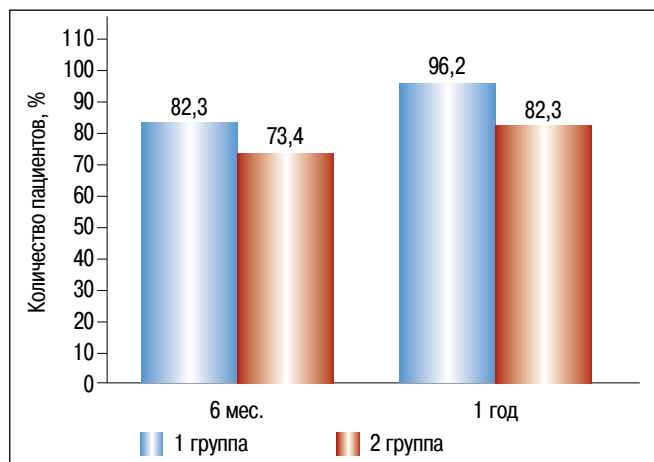
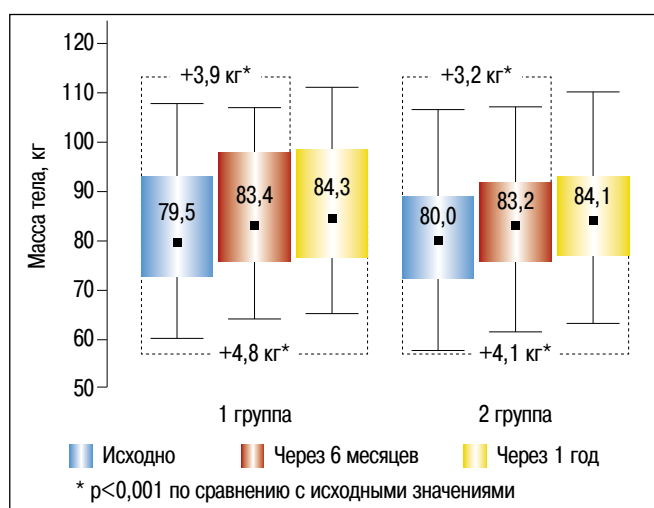
Рис. 4. Частота достижения целевых уровней HbA_{1c}<7% через 6 месяцев и 1 год терапии (%).

Рис. 5. Динамика массы тела в группах наблюдения

Через 6 месяцев целевого уровня HbA_{1c}<7% удалось достичь 65 (82,3%) пациентам, получавшим аналоги инсулина, и 58 (73,4%) больным, получавшим человеческие инсулины (χ^2 (1)=4,7, $p=0,031$) (рис. 4). В первой группе целевого значения HbA_{1c}<7% через год лечения аналогами инсулина достигли 75 человек (96,2%). Меньшая эффективность лечения выявлена среди пациентов 2-й группы, использовавших препараты человеческого инсулина. Частота достижения целевых значений HbA_{1c} в этой группе составила 82,3% (65 пациентов) (рис. 9). Эта разница статистически значима (χ^2 (1)=11,7, $p=0,001$). Отношение шансов достижения целевого уровня HbA_{1c} при применении в лечении пациентов с СД2 инсулиновых аналогов в сравнении с препаратами инсулина человека составило 4,05 (95% ДИ: 0,89–18,48).

Пациенты прибавили в весе в течение года терапии как инсулиновыми аналогами, так и препаратами инсулина человека. В 1-й группе медиана массы тела за год увеличилась на 4,8 кг и составила 84,3 кг [76,3; 98,2], $p<0,001$; во 2-й группе на 4,1 кг и составила 84,1 кг [76,8; 92,8] ($p<0,001$) (рис. 5). В течение первых 6 месяцев инсулинотерапии динамика массы тела в 1-й группе составила 3,9 кг ($p<0,001$), во 2-й группе – 3,2 кг ($p<0,001$). Статистически значимых различий в динамике массы тела в течение года между двумя группами не выявлено ($p=0,405$). Увеличение массы тела сопровождалось достоверным увеличением окружности талии у пациентов обеих групп. При этом выявлены статистически значимые различия в увеличении ОТ в течение года между двумя группами: медиана увеличения ОТ у пациентов, полу-

Таблица 2

Параметры	Норма	Динамика показателей липидного спектра				Манна–Уитни тест: U; Z; p*
		1-я группа		2-я группа		
		исходно	через год	исходно	через год	
ОХС, ммоль/л	3,1–5,2	5,7 [4,6; 6,5]	4,8* [3,8; 5,4]	5,8 [5,1; 6,5]	5,2* [4,3; 5,5]	U=2472,0; Z=-1,85; p=0,048
ТГ, ммоль/л	0,8–1,7	1,9 [1,4; 2,4]	1,5* [1,1; 1,7]	1,8 [1,2; 2,3]	1,5* [1,0; 1,9]	U=2417,0; Z=-2,33; p=0,02
ЛПНП, ммоль/л	1,5–3,5	3,5 [2,9; 4,1]	2,9* [2,6; 3,6]	3,5 [3,1; 3,9]	3,3* [2,9; 3,7]	U=2318,0; Z=-2,59; p=0,011
ЛПВП, ммоль/л	0,6–1,3	1,2 [1,03; 1,32]	1,4* [1,3; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2* [1,1; 1,4]	U=2541,5; Z=-2,92; p=0,015

Примечания. U-тест Манна-Уитни для конечных значений показателей в обеих группах. *p<0,001 по сравнению с исходными значениями

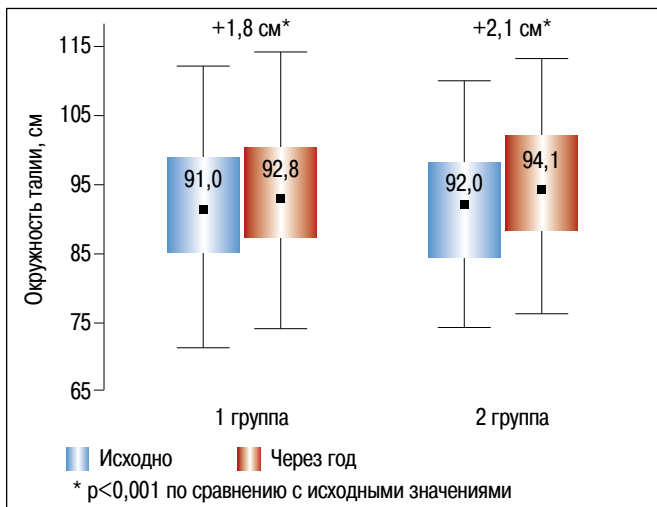


Рис. 6. Динамика окружности талии в группах наблюдения.

чающих аналоги инсулина, была меньше, чем у больных, в лечении которых использовались человеческие инсулины, и составила 1,8 см [1,0; 2,0] против 2,1 см [1,7; 2,5]; U=2251,0; Z=-3,01; p=0,003 (рис. 6).

Терапия инсулином благоприятно отразилась на показателях липидного обмена. Через год наблюдения отмечено до-

стоверное снижение уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в обеих группах наблюдения, однако терапия аналогами инсулина позволила добиться статистически значимо низких значений показателей липидного спектра по сравнению с использованием препаратов инсулина человека. Достигнутое в нашем исследовании снижение основных показателей, характеризующих диабетическую дислипидемию, у пациентов с СД2 в течение первого года терапии инсулином свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния ятрогенного увеличения массы тела на процессы атерогенеза и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также делает очевидным преимущество аналогов инсулина не только по отношению к компенсации углеводного обмена, но и для коррекции других метаболических нарушений (табл. 2).

Таким образом, у больных СД2 терапия аналогами инсулина обеспечивает лучший контроль показателей углеводного обмена (снижение HbA_{1c}, базальной и постпрандиальной гликемии), более высокую частоту достижения компенсации заболевания и способствует более благоприятным изменениям липидного спектра крови (снижение ОХС, ТГ, ЛПНП и увеличение ЛПВП) по сравнению с терапией препаратами инсулина человека. Увеличение массы тела у пациентов с СД2 в течение первого года терапии инсулином не оказывает отрицательного влияния на липидный спектр крови.

Литература

- American Diabetes Association. Standards of medical care of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):13–S61.
- Anderson JV, Kendall CV, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analyses of clinical studies. J Am Coll Nutr. 2003;22:331–339.
- Bagg W, Plank LD, Gamble G, Drury PL, Sharpe N, Braatvedt GD. The effects of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2001;3:410–416.
- Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles JB, Greg EW, Narayan KM. Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in US adults with diabetes. Diabetes. 2000;49 (Suppl. 1):78–86.
- Hartman I. Insulin Analogues: Impact on treatment success, satisfaction, quality of life and adherence. Clinical Medicine and Research. 2008;6:54–67.
- Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type 2 diabetes: metabolic effects during a 6-month outpatient trial. Diabetes Care. 1993;16:21–31.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage RJ. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. Am J Epidemiol. 1981;113:144–156.
- Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin and weight gain: myth or reality? Diabetes Metabolism. 2001;27:23–27.
- Larger E. Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metabolism. 2005; Sep;31:4851–4856.
- Makkimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 1999;42:406–412.
- Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ. 1997;314:1512–1515.
- Nathan D M, Buse J B, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care. 2006;29:1963–1972.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care. 2009;32:281–386.
- Rigalleau V, Delafaye C, Baillet L. Composition of insulin-induced body weight gain in diabetic patients: a bio-impedance study. Diabetes Metabolism. 1999;25:321–328.
- Robert R. Henry. Preventing cardiovascular complications of type 2 diabetes: focus on lipid management. Clinical Diabetes. 2001;19 (3):113–201.
- Sinha A, Fomica C, Tsalamandris C. et al. Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Med. 1996;13:40–46.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837–853.
- Wolffenbuttel BH, Leurs BP, Sels JP et al. Improved blood glucose control by insulin in type 2 diabetic patients has no effect on lipoprotein (a) levels. Diabetic Med. 1993;10:427–430.

Джавахишвили Т.Ш. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, Москва
E-mail: romantsovataniana@rambler.ru

Романцова Т.И. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, Москва

Роик О.В. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, Москва