

Влияние метформина на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих аналоги инсулина

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

ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

Цель. Изучить динамику массы тела, окружности талии, липидов сыворотки крови и потребности в инсулине у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в течение первого года применения комбинации метформина с аналогами инсулина и монотерапии аналогами инсулина.

Материалы и методы. Обследовано 78 пациентов с СД2, которые были переведены на терапию аналогами инсулина, в том числе 54 женщины и 24 мужчины. Средний возраст пациентов составил 56 [51,0; 64,0] лет, средняя продолжительность заболевания – 9 [6,8; 14,0] лет. Были сформированы 2 группы наблюдения. Первую группу составили 48 человек: 33 женщины и 15 мужчин, которые получали монотерапию аналогами инсулина – базальным инсулином (гларгин, детемир), двухфазным инсулином (Аспарт 30, Хумалог Микс 25) и инсулином ультракороткого действия (лизпро, аспарт). Во вторую группу вошли 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин, для лечения которых использовалась комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином.

У больных определяли HbA_{1c} и содержание липидов в сыворотке крови, контролировали рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии; потребность в инсулине в течение суток (Ед/кг); исходно и через год наблюдения.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином позволяет достичь лучшей компенсации СД по сравнению с монотерапией инсулином при меньшей суточной потребности в инсулине и с меньшим риском нарастания массы тела.

Заключение. Комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином у больных СД2 обеспечивает лучший метаболический контроль, при этом она сопряжена с меньшим риском увеличения массы тела и потребности в инсулине по сравнению с монотерапией аналогами инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, масса тела, аналоги инсулина, метформин

Effects of metformin on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus, receiving insulin analogue treatment

Romantsova T.I., Dzhavakhishvili T.Sh., Roik O.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aims. To study the dynamics of body weight, waist circumference, blood lipid and insulin demand in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) during first year of combined treatment with metformin and insulin analogues, compared with insulin analogue monotherapy.

Materials and Methods. We examined 78 patients with T2DM on newly initiated insulin therapy, including 54 females and 24 males. Median age was 56 [51.0; 64.0] years, median disease duration – 9 [6.8; 14.0] years. Participants were subdivided in two groups. First group was comprised of 48 subjects (33 females and 15 males), who received monotherapy with insulin analogues (glargine, detemir, biphasic Aspart 30 and Humalog Mix 25 or rapid-acting lispro and aspart). Second group included 30 patients (18 females and 12 males), who were treated with combined therapy (insulin analogues plus metformin). We measured HbA_{1c} , plasma lipid composition, BMI, waist circumference and insulin demand initially and after one year of follow-up.

Results. We showed that combined therapy vs. insulin monotherapy allows better glycemic compensation while reducing insulin demand and lowering risks for weight gain.

Conclusions. Combined insulin analogue plus metformin treatment delivers better metabolic control in patients with T2DM and is associated with lower risks for body weight gain and increase in insulin demand against monotherapy with insulin analogues.

Keywords: diabetes mellitus type 2, insulin therapy, insulin analogues, metformin

Ожирение представляет собой реальную проблему у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих препараты инсулина [1, 2]. Клинические исследования показывают, что после перевода на инсулинотерапию многие больные с СД2 прибав-

ляют в весе вследствие увеличения количества жировой ткани в течение первых двух – трех лет, в дальнейшем масса тела, как правило, стабилизируется [1, 3, 4]. Согласно данным Н. Yki-Yarvinen, в течение первого года терапии инсулином прибавка массы тела составляет

в среднем 2 кг на каждый 1% снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [5]. Возможными причинами прибавки массы тела на инсулинотерапии являются увеличение запасов энергии в связи с коррекцией глюкозурии, анаболическое действие инсулина (ингибирование липолиза и белкового катаболизма, активация липогенеза); нарушение центральных анорексигенных эффектов инсулина вследствие инсулинорезистентности, повышенное потребление калорий пациентами из-за страха гипогликемии; особенности фармакокинетики инсулина при его подкожном введении [2, 6, 7, 8].

По данным ряда исследований и мета-анализов, терапия метформином препятствует увеличению веса либо способствует его снижению у больных диабетом, в том числе на фоне инсулинотерапии [9–12].

Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж.

В настоящий момент в России появилась новая уникальная форма оригинального метформина пролонгированного действия – Глюкофаж Лонг. Преимуществом этого препарата является возможность приема всей суточной дозы один раз в день и значительное уменьшение побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Влияние метформина на массу тела может быть обусловлено снижением всасывания углеводов в кишечнике; анорексигенным и липолитическим эффектами препарата (вследствие увеличения экспрессии лептиновых рецепторов в гипоталамусе, снижения концентраций лептина и инсулина в крови); увеличением продукции глюкагоноподобного пептида-1, ингибированием фермента дипептидилпептидазы IV типа [11–15].

Целью настоящего исследования являлось изучение динамики массы тела, окружности талии, липидов сыворотки крови и потребности в инсулине у пациентов с СД2 в течение первого года применения комбинации метформина с аналогами инсулина в сравнении с монотерапией аналогами инсулина.

Материалы и методы исследования

В открытом проспективном исследовании принимали участие 78 пациентов с СД2, которые были переведены на терапию аналогами инсулина, в том числе 54 женщины и 24 мужчины. Средний возраст пациентов составил 56 [51,0; 64,0] лет, средняя продолжительность заболевания – 9 [6,8; 14,0] лет.

Критерии включения: наличие СД2, отсутствие удовлетворительных показателей углеводного обмена на фоне пероральных сахароснижающих препаратов, желание и возможность осуществлять контроль гликемии с последующей коррекцией дозы инсулина, пройденный цикл обучения в школе диабета.

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

Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, получающих монотерапию аналогами инсулина или комбинированную терапию аналогами инсулина и метформином			
Признаки	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=30)	p
Возраст, годы	57 [52; 60]	55 [50,5; 58]	0,381
Пол (женский/мужской)	33/14	18/12	0,174
Масса тела, кг	79,5 [71,3; 88,0]	80,9 [70,0; 90,2]	0,611
ИМТ, кг/м ²	27,5 [24,0; 28,8]	28,0 [27,1; 32,0]	0,877
Длительность диабета, годы	9 [6; 12]	10 [7,8; 15]	0,323
HbA _{1c} , %	10,1 [9,3; 10,9]	10,0 [9,0; 11,5]	0,265

Количественные признаки представлены как медиана Ме [25; 75]. Качественные признаки представлены как абсолютные частоты.

Путем случайного распределения пациентов с использованием математической модели статистики были сформированы 2 группы наблюдения. Первую группу составили 48 человек: 33 женщины и 15 мужчин, которые получали монотерапию аналогами инсулина – длительного действия (гларгин, детемир), ультракороткими аналогами инсулина (лизпро, аспарт), двухфазным инсулином (Аспарт 30, Хумалог Микс 25). Во вторую группу вошли 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин, для лечения которых использовалась комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

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

Уровень HbA_{1c} определялся в капиллярной крови из пальца. Использовался автоматический анализатор DCA 2000tm. Кроме этого, у больных контролировали рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии; суточную 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 Beurer VG19 (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

Таблица 2

Динамика антропометрических и метаболических показателей у больных СД2 на фоне комбинированной терапии аналогами инсулина и метформином и монотерапии аналогами инсулина

Параметры	Группы	Исходно	Через год	Динамика	P (1–2)
HbA _{1c} %	1	10,1 [9,3; 10,9]	6,9 [6,7; 7,7]	- 3,2	0,001
	2	10,0 [9,0; 11,5]	6,6 [6,5; 7,8]	- 3,4	
Масса тела, кг	1	79,5 [70,5; 88,0]	83,9 [76,8; 90,3]	+ 4,5	0,006
	2	80,9 [70,8; 92,5]	84,5 [78,5; 93,1]	+ 3,6	
ОТ, см	1	91,0 [84,3; 98,0]	93,0 [87,0; 99,8]	+ 2,0	0,011
	2	92,0 [83,0; 100,0]	93,5 [84,8; 102,2]	+ 1,5	
ИМТ, кг/м ²	1	27,5 [24,0; 28,8]	29,0 [27,2; 34,0]	+ 1,5	0,01
	2	28,0 [25,5; 30,1]	29,0 [27,3; 35,2]	+ 1,0	
Потребность в инсулине, Ед/кг	1	0,38 [0,32; 0,47]	0,65 [0,51; 0,70]	+ 0,27	<0,001
	2	0,38 [0,33; 0,44]	0,60 [0,49; 0,69]	+ 0,22	

Количественные признаки представлены как медиана Ме [25; 75]. Качественные признаки представлены как абсолютные частоты.

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра у больных СД2 на фоне комбинированной терапии аналогами инсулина и метформином и монотерапии аналогами инсулина

Параметры	Норма	Динамика показателей липидного спектра				p*
		1-я группа		2-я группа		
		исходно	через год	исходно	через год	
ОХС, ммоль/л	3,1–5,2	5,7 [4,6; 6,4]	5,1* [3,9; 5,4]	5,6 [4,6; 6,7]	4,7* [3,8; 5,7]	p=0,03
ТГ, ммоль/л	0,84–1,68	1,89 [1,4; 2,5]	1,58* [1,2; 1,7]	1,87 [1,4; 2,30]	1,53* [1,1; 1,7]	p=0,02
ЛПНП, ммоль/л	1,5–3,5	3,54 [2,9; 4,1]	3,22* [2,57; 3,6]	3,46 [3,05; 3,9]	2,86* [2,11; 3,37]	p=0,003
ЛПВП, ммоль/л	0,6–1,3	1,20 [1,1; 1,32]	1,3* [1,2; 1,4]	1,13 [1,00; 1,34]	1,32* [1,10; 1,5]	p=0,015

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

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.

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

Результаты и обсуждение

Снижение уровня HbA_{1c} в течение года терапии было отмечено в обеих группах наблюдения. У пациентов пер-

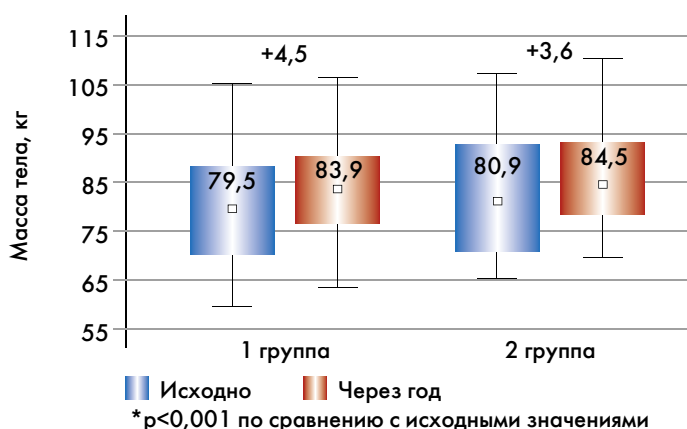


Рис. 1. Динамика массы тела в группах наблюдения.

вой группы, которые получали монотерапию аналогами инсулина, этот показатель снизился в меньшей степени, чем во второй группе, где для лечения больных использовалась комбинированная терапия инсулином и метформином, и эта разница была статистически значима (p=0,001) (табл. 2).

Масса тела у пациентов второй группы, получавших комбинированную терапию, увеличилась в меньшей степени по сравнению с больными первой группы, для лечения которых использовалась монотерапия аналогами инсулина: на 3,6 кг [3,3; 3,8] против 4,5 кг [2,6; 4,8] соответственно. Эта разница статистически значима (U=452; Z=-2,76; p=0,006) (табл. 2, рис. 1).

Выявлены статистически значимые различия в увеличении ОТ в течение года между двумя группами: медиана увеличения ОТ у пациентов, получающих комбинированную терапию, была меньше, чем у больных, в лечении которых использовалась монотерапия аналогами инсулина, и составила 1,5 см [1,0; 2,0] против 2,0 см [1,6; 2,0] соответственно: U=495; Z=-2,54; p=0,011 (табл. 2).

ИМТ также статистически значимо увеличился у больных обеих групп. Разница между группами достигла статистически значимой величины (U=471,0; Z=-2,58; p=0,01) (табл. 2).

Потребность в инсулине в течение года терапии в большей степени возросла у пациентов первой группы, получающих монотерапию аналогами инсулина, по сравнению с больными второй группы, применявшими комбинированную терапию. Различия между группами были статистически значимы (U=53,5; Z=-6,94; p<0,001) (табл. 2).

Комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином позволила добиться лучших показателей липидного обмена (табл. 3).

Таким образом, комбинированная терапия аналогами инсулина и метформином по сравнению с монотерапией

аналогами инсулина сопряжена с менее значимой прибавкой массы тела и обеспечивает компенсацию СД при меньших показателях суточной потребности в инсулине.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

- Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analyses of clinical studies. *J Am Coll Nutr.* 2003 Oct;22(5):331–339.
- Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab.* 2005 Sep;31(4 Pt 2):4S51–4S56.
- 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 Obes Metab.* 2001 Dec;3(6):410–416.
- Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin and weight gain: myth or reality? *Diabetes Metab.* 2001 Nov;27(5 Pt 3):S23–27.
- Yki-Yarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):758–767.
- Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999 Apr;42(4):406–412.
- Khan R. Weight gain and insulin therapy. *Brit J Diabetes Vasc Dis.* 2004;(4):264–267.
- Russel-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Nov;9(6):799–812.
- Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulfonylureas in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006 Feb;23(2):128–133.
- Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jan;32(1):61–72.
- Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res.* 1998 Jan;6(1):47–53.
- Siram AT, Yanagisawa R, Skamagas M. Weight management in Type 2 Diabetes Mellitus. *Mt Sinai J Med.* 2010 Sep–Oct;77(5):533–548. doi: 10.1002/msj.20208.
- Aubert G, Mansuy V, Voirol MJ, Pellerin L, Pralong FP. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism.* 2011 Mar;60(3):327–334. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.007.
- Eriksson A, Attvall S, Bonnier M, Eriksson JW, Rosander B, Karlsson FA. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Jul;9(4):483–489.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995 Aug 31;333(9):550–554.
- Nathan DM, Buse JB, 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 Aug;29(8):1963–1972.

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

Джавахишвили Тамара Шатаевна

асп. кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

E-mail: tamrikojaf@yahoo.com

Роик Ольга Вячеславовна

к.м.н., зав. эндокринологическим терапевтическим отделением Университетской клинической больницы №2, ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва