

УДК 616.831-005-036.1:616.89-008.454-085.214

ПАНЬКІВ І.В.

Центральна районна лікарня, м. Коломия

ВПЛИВ ОРЛІСТАТУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ Й ОЖИРІННЯ

Резюме. Вступ. Причини неефективного лікування ожиріння у багатьох випадках недостатньо з'ясовані. Відомо, що при застосуванні численних методів зниження маси тіла задовільні стабільні результати лікування досягаються менше ніж у 20 % випадків. Це обґрунтовує необхідність подальших досліджень у вивченні чинників, що впливають на формування ожиріння, корекція яких призводила б до стійкого контролю за масою тіла.

Мета дослідження — оцінити вплив зниження маси тіла на метаболічні параметри і секреторну активність жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 57 пацієнтів. Пацієнти першої групи ($n = 38$) отримували дієтотерапію та препарати метформіну. Пацієнтам другої групи ($n = 19$) додатково до дієтотерапії та прийому метформіну було призначено орлістат (Ксенікал) по одній капсулі (120 мг) 2–3 рази на день. До лікування і через 6 місяців після нього у динаміці проводили антропометричні вимірювання, оцінювали ліпідний спектр крові, ступінь компенсації вуглеводного обміну, а також вміст імунореактивного інсуліну, лептину, показник інсулінорезистентності НОМА-IR.

Результати. У більшості обстежених осіб (84,2 %) спостерігалася гіперінсулінемія, що свідчить про інсулінорезистентність (показник НОМА-IR був підвищений у всіх хворих). Рівень імунореактивного інсуліну тісно взаємозв'язаний з показниками атерогенного профілю плазми крові. Гіперлептинемія виявлена у 98,2 % хворих. Застосування орлістату призвело до зниження показника інсулінорезистентності на 43 % від початкового, тоді як у пацієнтів першої групи (дієтотерапія і метформін) цей показник у середньому по групі підвищився на 2 %.

Висновки. На тлі додаткового призначення орлістату до стандартної схеми лікування цукрового діабету 2-го типу (дієтотерапія і метформін) досягнуто зниження маси тіла на 4,67 % (що в середньому відповідає $5,17 \pm 0,59$ кг). Призначення орлістату супроводжується зменшенням вмісту лептину на 6,8 %, імунореактивного інсуліну — на 39 %, показника НОМА-IR — на 43 % від початкових значень. На тлі поліпшення компенсації цукрового діабету спостерігалася зменшення добової дози метформіну (у 16 % пацієнтів).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, орлістат.

Вступ

У сучасному суспільстві цукровий діабет (ЦД) і ожиріння належать до одних з найпоширеніших хронічних захворювань. На сьогодні понад 300 млн людей у світі страждають від ЦД 2-го типу [1]. Проблема ЦД 2-го типу й ожиріння перебуває в центрі уваги лікарів у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасною смертністю цієї категорії хворих порівняно із загальною популяцією. Число людей з надмірною масою тіла збільшується на 10 % кожних 10 років [2]. Збільшення поширеності ЦД 2-го типу безпосередньо пов'язане зі зростанням числа людей, які мають надмірну масу тіла або ожиріння [3].

Сьогодні не викликає сумнівів важливість зниження маси тіла (як і маси жирової тканини) у пацієнтів із ЦД 2-го типу й ожирінням. Однак причини неефективного лікування ожиріння у багатьох випадках недостатньо з'ясовані. Відомо, що при застосуванні численних методів зниження маси тіла задовільні стабільні результати лікування досягаються менше ніж у 20 % випадків [4]. Це обґрунтовує необхідність подальших досліджень у вивченні чинників, що впливають на формування ожиріння, корекція яких призводила б до стійкого контролю маси тіла.

© Паньків І.В., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Тому дослідження, спрямовані на вивчення механізмів розвитку і взаємозв'язку ожиріння й ЦД 2-го типу, сприятимуть формуванню ефективніших підходів до питання лікування і профілактики цих захворювань. З урахуванням зростання медичної, економічної і соціальної значущості проблеми ожиріння при ЦД 2-го типу та його ускладнень, питання ефективної і комплексної діагностики і лікування цього захворювання стають все більш актуальними.

Мета дослідження — оцінити вплив зниження маси тіла на метаболічні параметри і секреторну активність жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 57 пацієнтів (42 жінки, 15 чоловіків) із ЦД 2-го типу та ожирінням віком від 39 до 69 років (середній вік $51,20 \pm 0,97$ року), індексом маси тіла (ІМТ) $34,8 \pm 2,6$ кг/м², середньою тривалістю ЦД $7,90 \pm \pm 0,63$ року. Проводили збір скарг, вивчення анамнезу захворювання (дебют ожиріння, кількість попередніх спроб зниження маси тіла, прийом медикаментозних препаратів або біологічно активних добавок для лікування ожиріння), анамнезу життя, спадковості.

Пацієнти першої групи ($n = 38$) отримували дієто-терапію та препарати метформіну (середня доза 2,31 г на добу). Пацієнтам другої групи ($n = 19$) додатково до дієтотерапії та прийому метформіну (у середньому 2,29 г на добу) було призначено орлістат (Ксенікал) по одній капсулі (120 мг) 2–3 рази на день (під час їжі). Початково пацієнти обох груп статистично вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, масою тіла, ІМТ, окружністю талії.

До лікування і через 6 місяців після нього у динаміці проводили антропометричні вимірювання (ІМТ, окружність талії, стегон), оцінювали ліпідний спектр крові, ступінь компенсації вуглеводного обміну (глікемія натще, глікозильований гемоглобін), а також вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ), лептину, показник інсулінорезистентності НОМА-ІR. У всіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Крім того, пацієнти обох груп пройшли навчання за програмою шкіл для хворих на ЦД із надмірною масою тіла й ожирінням.

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС) і фракцій ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, а також ТГ і коефіцієнта атерогенності (КА). Для встановлення типу порушень ліпідного обміну були використані такі лабораторні дані й розрахункові показники: концентрація в крові ЗХС (ммоль/л); концентрація в крові ТГ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПНЩ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПДНЩ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПВЩ (ммоль/л). Визначення вмісту ХС ЛПНЩ

проводили розрахунковим методом за формулами W. Friedewald:

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ХС\ ЛПДНЩ) \text{ (ммоль/л);}$$

$$ХС\ ЛПДНЩ = ТГ \times 0,458 \text{ (ммоль/л),}$$

де 0,458 — коефіцієнт, або за формулою:

$$ХС\ ЛПДНЩ = ТГ/2,18 \text{ (ммоль/л).}$$

Інтегральний показник наявності атерогенної дисліпідемії (КА — коефіцієнт атерогенності) розраховували за формулою:

$$КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ)/ХС\ ЛПВЩ.$$

У першій групі закінчили дослідження 29 хворих (9 осіб не відгукнулися на повторне обстеження), у другій групі — 11 (57,9 %). Серед причин, через які 8 пацієнтів другої групи вибули з дослідження, слід відзначити такі: відсутність фінансових можливостей постійно купувати препарат Ксенікал в аптеці (6 осіб), ще двоє були виключені у зв'язку з появою побічних ефектів (біль у ділянці прямої кишки).

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакета прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., 2001, США, версія 6.0). Аналіз зв'язку (кореляції) двох кількісних ознак здійснювався методом рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за 0,05.

Результати та обговорення

При первинному клініко-лабораторному дослідженні нами встановлено, що у більшості пацієнтів на тлі ЦД 2-го типу відзначено абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемію за атерогенним типом, а також зміни секреторної активності жирової тканини.

Аналіз базальних показників ліпідного спектра крові показав наявність в обстежених пацієнтів атерогенних змін, що характеризуються підвищеними рівнями не лише ЗХС і ЛПНЩ, але й тригліцеридів і ЛПДНЩ, що перебували на верхній межі норми. У поєднанні зі зниженим рівнем ХС ЛПВЩ зазначена гіперліпідемія призводить до швидкого прогресування атеросклеротичного процесу, що свідчить про більший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням порівняно із загальною популяцією.

У пацієнтів спостерігалися виражені зміни секреторної активності жирової тканини, що створює додаткові труднощі в зниженні маси тіла і сприяє більш швидкому розвитку атеросклерозу. Зміни секреторної активності полягали в значному підвищенні рівня лептину, причому пропорційно до збільшення ІМТ.

У більшості обстежених осіб (48 із 57, 84,2 %) спостерігається гіперінсулінемія натще, що свідчить про інсулінорезистентність (показник НОМА-ІR був підвищений у всіх хворих). З одного боку, гіперінсулінемія необхідна для подолання інсулінової резистентності, з

іншого — викликає патологічний процес, що сприяє виникненню та розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень.

Середній рівень показника НОМА-IR перевищував нормальні значення більше ніж утричі, тобто становив $9,73 \pm 0,86$ (при нормі до 2,77), що свідчить про виражену інсулінорезистентність.

Під час кореляційного аналізу встановлено, що рівень IPI тісно взаємозв'язаний з показниками атерогенного профілю плазми крові, що свідчить про поєднання інсулінорезистентності й атеросклеротичного процесу, але й сама гіперінсулінемія розглядається як пусковий момент для розвитку атерогенних змін показників ліпідограми. Гіперлептинемія виявлена у 98,2 % хворих, середній рівень лептину становив $61,2 \pm 6,9$ нг/мл (при нормі до 25 нг/мл). Спостерігалася тенденція до підвищення рівня лептину зі збільшенням ІМТ.

У більшості пацієнтів разом із високим рівнем лептину спостерігається і значне підвищення вироблення інсуліну. Гіперлептинемія (як і гіперінсулінемія) у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням пов'язана з інсулінорезистентністю. Встановлено позитивну кореляцію між рівнем лептину та IPI, лептину і показником інсулінорезистентності, але не було виявлено взаємозв'язку між рівнем лептину і показником глікемії натще.

На сьогодні єдиного встановленого з позицій доказової медицини терапевтичного підходу до лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням немає. Враховуючи патогенетичні механізми розвитку ЦД 2-го типу, доцільним є вплив на зниження ступеня інсулінорезистентності. Тому визначальним чинником при лікуванні таких пацієнтів є зниження маси тіла. Однак наявність гіперінсулінемії створює додаткові складнощі для зниження маси тіла у цієї категорії пацієнтів.

Серед препаратів, які сприяють зниженню маси тіла, особливе місце належить орлістату — препарату, що не має системної дії, а лише здійснює інгібуючий вплив на шлунково-кишкову ліпазу. Пригнічення активності цих ферментів зменшує всмоктування жирів, що створює дефіцит енергії і сприяє зниженню маси тіла.

Результати проведеного дослідження показали, що застосування препарату Ксенікал призвело до зниження показника інсулінорезистентності на 43 % від початкового, тоді як у пацієнтів першої групи (дієтотерапія і метформін) цей показник у середньому по групі підвищився на 2 %. За даними літератури, зниження ступеня інсулінорезистентності пов'язане насамперед зі зменшенням жирової маси тіла [5]. Отримані нами результати узгоджуються з результатами інших дослідників: зниження маси тіла за рахунок зменшення кількості жирової тканини в організмі призводить до зменшення ступеня інсулінорезистентності, що сприяє нормалізації показників інших складових компонентів метаболічного синдрому (поліпшення антропометричних показників, показників компенсації вуглеводного обміну, ступеня дисліпідемії).

Важливо відзначити, що зниження маси тіла у пацієнтів другої групи (на тлі додаткового прийому

препарату Ксенікал) відбувалося за рахунок переважно абдомінальної жирової тканини, про що свідчить зменшення окружності талії і співвідношення окружності талії до окружності стегон.

У результаті піврічної терапії лише у хворих другої групи спостерігалася статистично значуще зниження маси тіла. Пацієнти, які додатково отримували орлістат, схуднули на 5,17 кг на відміну від хворих першої групи, де медіана зниження маси тіла не досягнула рівня статистичної значущості.

У зв'язку зі зменшенням жирової маси тіла спостерігається тенденція до нормалізації секреторної активності жирової тканини, показника IPI та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. Зниження маси тіла на 4,67 % (що в середньому відповідає $5,17 \pm 0,59$ кг) супроводжувалося зменшенням рівня лептину на 6,8 %, IPI — на 39 %, НОМА-IR — на 43 % від початкових показників. За результатами нашого дослідження, зниження рівня лептину супроводжувалося зниженням рівня гіперінсулінемії і ступеня інсулінорезистентності периферичних тканин.

При зміні показників ліпідного профілю плазми відбувся перерозподіл ліпопротеїнів стосовно зниження атерогенних і підвищення антиатерогенних фракцій, що відображає зниження показника індексу атерогенності.

У другій групі збільшилася частка хворих із задовільною компенсацією вуглеводного обміну ($HbA_{1c} < 7,0$ %). До лікування частка таких пацієнтів становила 21 %, а після лікування — 69 %; серед хворих першої групи ці показники вірогідно не змінилися. Отже, орлістат має важливий непрямий клінічний ефект щодо поліпшення компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням. На тлі поліпшення компенсації ЦД спостерігалася зменшення добової дози метформіну (у 16 % пацієнтів).

Проведене дослідження підтверджує ефективність додаткового призначення препарату Ксенікал в амбулаторних умовах до стандартних схем цукрознижувальної терапії. Часткове пригнічення всмоктування жирів їжі призводить до вірогідного зниження надходження енергії з подальшим зниженням маси тіла.

Висновки

1. На тлі додаткового призначення орлістату до стандартної схеми лікування ЦД 2-го типу (дієтотерапія і метформін) досягнуто зниження маси тіла на 4,67 % (що в середньому відповідає $5,17 \pm 0,59$ кг).

2. Призначення орлістату супроводжується зменшенням вмісту лептину на 6,8 %, IPI — на 39 %, показника НОМА-IR — на 43 % від початкових значень. Зниження рівня лептину призводить до зниження гіперінсулінемії і ступеня інсулінорезистентності периферичних тканин.

3. Додатковий прийом орлістату сприяє поліпшенню компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням. На тлі поліпшення компенсації ЦД спостерігалася зменшення добової дози метформіну (у 16 % пацієнтів).

Список літератури

1. Whiting D.R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D.R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 94, № 3. — P. 311-321.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation Geneva, World Health Organization, 2004.
3. Chang Y. Abdominal obesity, systolic blood pressure, and microalbuminuria in normotensive and euglycemic Korean men /

Y. Chang, T. Yoo, S. Ryu et al. // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2006. — Vol. 30, № 5. — P. 800-804.

4. Hyman M.A. The failure of risk factor treatment for primary prevention of chronic disease / M.A. Hyman // *Altern. Ther. Health Med.* — 2010. — Vol. 16, № 3. — P. 60-63.

5. Лобынина Е.И., Хвостова О.И., Колтун В.З. Комплексный подход в коррекции избыточной массы тела и ожирения // *Клин. медицина.* — 2005. — № 3. — С. 66-68.

Отримано 02.07.13 □

Паньків І.В.

Центральна районна лікарня, г. Коломия

ВЛИЯНИЕ ОРЛИСТАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Введение. Причины неэффективного лечения ожирения во многих случаях недостаточно выяснены. Известно, что при применении многочисленных методов снижения массы тела удовлетворительные стабильные результаты лечения достигаются менее чем в 20 % случаев. Это обосновывает необходимость дальнейших исследований в изучении факторов, влияющих на формирование ожирения, коррекция которых приводила бы к стойкому контролю массы тела.

Цель исследования — оценить влияние снижения массы тела на метаболические параметры и секреторную активность жировой ткани у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 57 пациентов. Пациенты первой группы (n = 38) получали диетотерапию и препараты метформина. Пациентам второй группы (n = 19) дополнительно к диетотерапии и приему метформина был назначен орлистат (Ксеникал) по одной капсуле (120 мг) 2–3 раза в день. До лечения и через 6 месяцев после него в динамике проводили антропометрические измерения, оценивали липидный спектр крови, степень компенсации углеводного обмена, а также содержание иммунореактивного инсулина, лептина, показатель инсулинорезистентности HOMA-IR.

Результаты. У большинства обследованных лиц (84,2 %) наблюдалась гиперинсулинемия, свидетельствующая об инсулинорезистентности (показатель HOMA-IR был повышен у всех больных). Уровень иммунореактивного инсулина тесно взаимосвязан с показателями атерогенного профиля плазмы крови. Гиперлептинемия выявлена у 98,2 % больных. Применение орлистата привело к снижению показателя инсулинорезистентности на 43 % от начального, тогда как у пациентов первой группы (диетотерапия и метформин) этот показатель в среднем по группе увеличился на 2 %.

Выводы. На фоне дополнительного назначения орлистата к стандартной схеме лечения сахарного диабета 2-го типа (диетотерапия и метформин) достигнуто снижение массы тела на 4,67 % (что в среднем составляет $5,17 \pm 0,59$ кг). Назначение орлистата сопровождается уменьшением уровня лептина на 6,8 %, иммунореактивного инсулина — на 39 %, показателя HOMA-IR — на 43 % от исходных значений. На фоне улучшения компенсации сахарного диабета наблюдалось уменьшение суточной дозы метформина (у 16 % пациентов).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, орлистат.

Pankiv I.V.

Central Regional Hospital, Kolomyja, Ukraine

INFLUENCE OF ORLISTAT ON EFFICACY OF COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

Summary. Background. Reasons of ineffective treatment of obesity in many cases are found not enough out. It is known also, that the use of numerous methods for body weight reducing arrive at the satisfactory stable results of treatment less than in 20 % cases. It grounds the necessity of further researches for the study of factors that influence on forming of obesity, the correction of that would result in proof control after body weight.

Objective of the study — to estimate influence of decline of body weight on metabolic parameters and secretory activity of fatty tissue in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity.

Materials and Methods. Under a supervision there were 57 patients. The patients of the first group (n = 38) received diet therapy and metformin. Patients of the second group (n = 19), additionally to the diet therapy and metformin, received orlistat (Xenical) in a dose on one capsule (120 mg) 2–3 times daily. Before and 6 months after treatment we conducted the anthropometric measuring, estimated the blood lipid spectrum, carbohydrate exchange, and also content of immunoreactive insulin, leptin, index of insulin resistance HOMA-IR.

Results. In the most examined persons (84.2 %) there was hyperinsulinemia that testifies to insulin resistance (index of HOMA-IR increased in all patients). Level of immunoreactive insulin is closely associated with the indexes of atherogenic profile of plasma. Hyperleptinemia was detected in 98.2 % patients. Application of orlistat resulted in the decline of index of insulin resistance on 43 % from baseline, while in patients of the first group (diet therapy and metformin) this index on the average on a group rose on 2 %.

Conclusions. On a background the additional administration of orlistat to the standard treatment of type 2 diabetes mellitus (diet therapy and metformin) we obtained weight loss on 4.67 % (that averages 5.17 ± 0.59 kg). Administration of orlistat is accompanied by reduction of leptin level on 6.8 %, immunoreactive insulin on 39 %, index of HOMA-IR on 43 % from initial values. On a background the improvement of diabetes mellitus compensation we observed the reduction of daily dose of metformin (in 16 % patients).

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, orlistat.