

Метформин и масса тела

Metformin and body weight

Golay A.

Service of Therapeutic Education for Diabetes, Obesity and Chronic Diseases, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland. Alain.Golay@hcuge.ch

Int J Obes (Lond). 2008 Jan; 32(1):61-72

Мероприятия, направленные на борьбу с избыточной массой тела или ожирением, являются важной составной частью комплексного лечения больных с сахарным диабетом. К сожалению, среди широко используемых пероральных сахароснижающих средств только 2 класса препаратов не ассоциированы с увеличением массы тела — бигуаниды (метформин) и ингибиторы α -глюкозидаз. Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), метформин рассматривается как препарат первой линии во всех случаях СД 2, даже при отсутствии избыточной массы тела. В настоящей статье рассматривается роль избытка жировой ткани в патогенезе нарушений углеводного обмена, а также эффективность воздействия метформина на избыточную массу тела и ожирение.

По данным Шведского национального регистра диабета, среди 44 042 пациентов с СД 2 37% имеют индекс массы тела (ИМТ) от 30 и выше. В Великобритании и США соответственно 85% и 86% пациентов с СД 2 имеют избыточную массу тела, а 52% и 55% соответственно — ожирение. В настоящее время во всем мире наблюдается стремительное увеличение распространенности как ожирения, так и сахарного диабета. Патологические механизмы этих двух заболеваний тесно взаимосвязаны друг с другом. Анализ данных the Nurses' Health Study и the Health Professionals Follow-up Study показал, что риск развития сахарного диабета нарастает по мере увеличения ИМТ, а ожирение, особенно абдоминальное, повышает риск возникновения СД 2 в 10–11 раз. В перекрестном исследовании, проведенном среди японской популяции, было показано, что увеличенная окружность талии (ОТ) — показатель отложения жира в абдоминально-висцеральной области — является независимым фактором риска развития СД 2. В настоящее время абдоминальное ожирение рассматривается как ключевой компонент метаболического синдрома (МС).

Во многих исследованиях доказано, что уменьшение массы жировой ткани приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2. Так, снижение массы тела в результате модификации образа жизни было ассоциировано с практически двукратным уменьшением заболеваемости ССЗ и СД 2 в исследованиях DPP (Diabetes Prevention Program) и FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study). Сходные результаты были также получены при снижении массы тела на фоне применения фармакологических средств для лечения ожирения.

Выявление тесной патогенетической взаимосвязи между ожирением и СД 2 еще в 1980 году послужило основой для создания термина «diabesity». В этой связи одной из важнейших задач при ведении пациентов с СД 2 является предотвращение развития и прогрессирования ожирения, особенно у пациентов, уже имеющих избыточную массу тела.

Влияние метформина на массу тела пациентов с СД 2

Примерно в половине из проведенных рандомизированных контролируемых исследований применения метформина у пациентов с субкомпенсацией СД 2 на фоне диетотерапии было показано значимое снижение массы тела при лечении этим препаратом, по сравнению с исходным уровнем или контрольной группой (уровень доказательности А). По данным наиболее продолжительного (10 лет) исследования — UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) — за время наблюдения средняя прибавка массы тела составила 2 кг на фоне диетотерапии, 1,5 кг при лечении метформином и 4 кг — глибенкламидом.

В рандомизированном исследовании, охватившем 4360 пациентов с декомпенсацией СД 2 на фоне диетотерапии, было показано, что на фоне терапии метформином в среднем наблюдалось снижение массы тела, тогда как при лечении глибенкламидом или росиглитазоном, наоборот, отмечалось ее увеличение, особенно значимо — при приеме росиглитазона. В ряде других исследований длительностью до года также не наблюдалось метформин-ассоциированного увеличения массы тела, однако и значимое ее снижение отмечалось редко. Хотя изменения массы тела на фоне применения метформина значимо не отличались от плацебо, такие различия в динамике массы тела были получены по сравнению с тиазолидиндионами или препаратами сульфонилмочевины.

Помимо монотерапии, в ряде исследований изучалось воздействие метформина на массу тела при комбинации его с другими сахароснижающими препаратами (комбинированная терапия назначалась в дебюте СД 2 при высоких уровнях гипергликемии, когда не ожидалось достижения адекватной компенсации диабета на фоне монотерапии). Так, в двухлетнем рандомизированном исследовании (уровень доказательности А) использовалась комбинация метформина с глибенкламидом или с натеглинидом. На фоне этой терапии в обеих группах отмечалось относительно небольшое изменение массы тела (–0,4 кг при комбинации метформин-натеглинид и +0,8 кг при комбинации метформин-глибенкламид). По всей видимости, такую динамику массы тела можно объяснить снижением

доз секретагогов, необходимых для компенсации СД, при их комбинации с метформином, что позволяет уменьшить их негативное влияние на массу тела.

Было показано также влияние метформина на перераспределение жировой ткани у пациентов с СД 2, декомпенсированных на фоне диетотерапии. В рандомизированном 26-недельном исследовании (уровень доказательности А) метформин приводил к значимому снижению массы висцерального жира, по сравнению с плацебо. В неконтролируемом исследовании (уровень доказательности С) с использованием компьютерной томографии для оценки распределения абдоминального жира у пациентов с СД 2 терапия метформином сопровождалась снижением массы висцеральной и подкожной жировой ткани на 16% ($p < 0,025$) и 6% ($p = 0,11$) соответственно.

В двух рандомизированных исследованиях (уровень доказательности А) *пациенты, получавшие глибенкламид*, были разделены на три группы: в первой продолжалось лечение глибенкламидом, во второй была назначена монотерапия метформином, в третьей — комбинация этих препаратов. Было показано, что на фоне монотерапии метформином средняя масса тела была значимо ниже, чем в двух других группах. В двойном слепом рандомизированном исследовании QUARTET 639 пациентам, получающим препараты сульфонилмочевины, к проводимой терапии был добавлен пиоглитазон или метформин. По истечении года терапии на фоне комбинации сульфонилмочевина-пиоглитазон отмечалась прибавка массы тела в среднем на 2,8 кг, тогда как комбинация сульфонилмочевины с метформином сопровождалась ее снижением в среднем на 1,0 кг.

При декомпенсации СД на фоне субмаксимальных доз бигуанидов возможно либо увеличение дозы метформина до максимальной, либо добавление второго сахароснижающего препарата. Сравнению этих стратегий были посвящены два полугодовых рандомизированных исследования, в которых в качестве второго препарата использовались тиазолидиндионы. В обоих исследованиях комбинация метформин-тиазолидиндион сопровождалась нарастанием массы тела (1,3 и 1,8 кг), а увеличение дозы метформина — ее снижением (–0,9 и –1,8 кг).

Метформин, являясь сенситайзером инсулина, улучшает его действие, особенно в печени. В ряде исследований (в основном длительностью до 6 месяцев) проводилась оценка комбинации инсулинотерапии с метформином при СД 2; полученные результаты оказались весьма противоречивыми. В одних работах было продемонстрировано значительное снижение массы тела на фоне комбинации инсулина с метформином, по сравнению с инсулинотерапией вместе с плацебо, однако в других — таких результатов получено не было. По мнению ряда авторов, метформин нивелирует инсулин-

ассоциированное увеличение массы тела у пациентов с СД 2. В целом, преимущества назначения комбинации инсулинотерапии с метформином заключаются в улучшении контроля гликемии, снижении доз инсулина за счет увеличения чувствительности к нему и, соответственно, уменьшении риска гипогликемических состояний. Было показано, что добавление метформина при инсулинотерапии сопровождается снижением потребности в инсулине на 25% и более.

В мета-анализе, опубликованном в 1995 г., были представлены результаты 11 рандомизированных исследований, посвященных сравнению терапии пациентов с СД 2 препаратами сульфонилмочевины и метформином. В 9 из этих исследований имелись данные по изменению массы тела на фоне этой терапии: лечение препаратами сульфонилмочевины сопровождалось увеличением массы тела во всех исследованиях, применение же метформина было ассоциировано со снижением массы тела в 7 исследованиях и с ее увеличением — в двух. Важно отметить, что, в целом, разница в динамике массы тела на фоне терапии метформином, по сравнению с препаратами сульфонилмочевины, составила 4 кг. В другом мета-анализе, объединяющем результаты рандомизированных исследований, посвященных сравнению метформина с плацебо (12 исследований) или с препаратами сульфонилмочевины (13 исследований), были также получены данные, подтверждающие значимое снижение массы тела на фоне терапии метформином, по сравнению с препаратами сульфонилмочевины. Однако не было выявлено статистически значимых различий в динамике массы тела между группами метформина и плацебо.

Влияние метформина на массу тела пациентов без диабета

В рандомизированном исследовании, включавшем 324 пациента с абдоминальным ожирением без СД 2 и ССЗ, через год терапии метформином по 850 мг в сутки отмечалась тенденция к снижению массы тела ($p < 0,06$). Влияние метформина на массу тела было также изучено в исследованиях с участием лиц с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} > 28$), а также среди пациентов с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} = 43$). В обоих исследованиях было продемонстрировано снижение массы тела на фоне терапии метформином, однако уменьшение окружности талии наблюдалось только во втором исследовании. В целом, обзор рандомизированных контролируемых исследований по применению метформина у пациентов без СД 2 и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) не предоставил достаточных свидетельств эффективности этого препарата для снижения веса при избыточной массе тела или ожирении.

В неконтролируемом ретроспективном исследовании (уровень доказательности С), включавшем

26 женщин с гиперинсулинемией без СД 2 и с прогрессирующим увеличением массы тела, участницы получали метформин в сочетании с диетотерапией в течение года. Было отмечено, что на фоне приема метформина почти все пациентки (96%) потеряли $\geq 5\%$ от исходной массы тела, а 81% — $\geq 10\%$. В дальнейшем 90% пациенток сохранили достигнутую массу тела в течение 2–4 лет. Можно предположить, что наличие гиперинсулинемии у данных пациенток предполагает присутствие у них инсулинорезистентности, что делает эту субпопуляцию особенно чувствительной к метформину и его влиянию на массу тела.

Гипотеза о возможной роли ожирения и инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ пробудила у исследователей интерес к метформину как к препарату для лечения этого состояния. В большинстве проведенных рандомизированных исследований (уровень доказательности А) отмечалось значительное снижение массы тела на фоне терапии метформинем, по сравнению с исходными показателями, однако отсутствовали значимые различия в динамике массы тела по сравнению с плацебо. Однако эти исследования были гетерогенны по дизайну и, как правило, включали небольшое количество участников. В целом же, по данным систематического обзора и мета-анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований, влияния метформина на массу тела у данной категории больных выявлено не было. В одном из исследований было показано, что благоприятное влияние метформина на массу тела пациенток с СПКЯ является дозозависимым у женщин с ИМТ ≥ 30 и < 37 кг/м².

В четырех исследованиях (уровень доказательности А) изучались эффекты метформина в детской популяции. В одном из них проводилась оценка эффектов метформина по сравнению с глимепиридом среди 285 пациентов с СД 2 в возрасте от 8 до 17 лет. Оба препарата обладали сопоставимой эффективностью относительно коррекции гипергликемии, однако были выявлены значимые различия в эффектах метформина и глимепирида на массу тела (среднее изменение массы тела составило 0,55 и 1,97 кг соответственно, $p=0,005$) и ИМТ (среднее изменение ИМТ $-0,33$ и $0,26$ соответ-

ственно, $p=0,003$). В двух других исследованиях на фоне приема метформина было показано значимое снижение ИМТ и ОТ у детей и подростков без СД 2 (по сравнению с плацебо). Однако для уточнения эффективности и безопасности применения метформина в этой субпопуляции необходимы дальнейшие исследования.

Лечение метформином, как правило, сопровождается улучшением липидного спектра, особенно со стороны триглицеридов и холестерина ЛПНП. Изменения уровня холестерина ЛПВП и АД отмечено не было. Метформин также способствует улучшению функции эндотелия у пациентов с СД 2, а также у лиц без диабета, имеющих МС или СПКЯ.

Следует отметить, что улучшение сердечно-сосудистого прогноза на фоне терапии метформином, наблюдавшееся у пациентов с СД 2 в исследовании UKPDS, не может быть объяснено только его воздействием на традиционные факторы риска. Согласно литературным данным, имеется целый ряд механизмов, обуславливающих кардиопротективные эффекты метформина, в том числе его благоприятное воздействие на сосуды, митохондрии, гемостаз и гликозилирование белков.

Таким образом, воздействие метформина на массу тела различно в разных популяциях пациентов. Тем не менее, не вызывает сомнений тот факт, что, в отличие от других сахароснижающих средств, метформин не способствует нарастанию массы тела и может в определенной степени нивелировать данный эффект инсулина и препаратов сульфонилмочевины. Улучшение контроля гликемии на фоне терапии метформином не зависит от снижения массы тела. Это наблюдение послужило основой для современных клинических рекомендаций, согласно которым, метформин рассматривается как препарат первой линии для лечения пациентов с СД 2, вне зависимости от их массы тела. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности метформина для контроля массы тела у пациентов без СД 2, тем не менее, очевидны его благоприятные эффекты в отношении предотвращения развития СД 2 у лиц с НТГ, а также уменьшения проявлений инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ.

Перевод М.А. Берковской

метформин

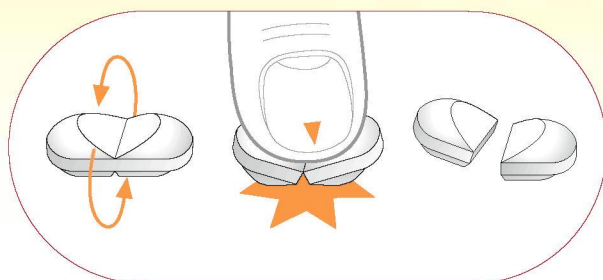
Сиофор®



ключ к решению проблемы инсулинорезистентности

- повышает чувствительность тканей к инсулину
- снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
- снижает продукцию глюкозы печенью

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**