

Эффективность и безопасность комбинации метформина и ситаглиптина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением

Аметов А.С., Пакус Е.Н.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАМН, профессор Л.К. Мошетьева)

Цель. Выявить терапевтический эффект комбинации метформина и ситаглиптина на динамику выраженности инсулинорезистентности и индекса функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, липидный обмен и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента, получавших комбинированное лечение метформином (от 500 до 2550 мг/сут) и ситаглиптином (100 мг). До и после 18 недель лечения оценивали стандартные показатели углеводного и липидного обмена, индекс массы тела (ИМТ), содержание адипонектина и лептина в крови, рассчитывали индексы инсулинорезистентности и функциональной активности β -клеток.

Результаты. На фоне приема метформина и ситаглиптина у больных СД2 и ожирением установлена компенсация гипергликемии натощак и постпрандиально, эффективное снижение гликозилированного гемоглобина с повышением функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и снижением инсулинорезистентности периферических тканей, снижение ИМТ, благоприятные изменения липидного обмена с изменением гормональной активности жировой ткани.

Заключение. Комбинация метформина и ситаглиптина может быть рекомендована как клинически эффективная схема лечения больных СД2 и ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, метформин, ситаглиптин

Efficacy and safety of metformin-sitagliptin combination for the treatment of patients with diabetes mellitus and obesity

Ametov A.S., Pakus E.N.

Russian Academy of Continuous Medical Education, Moscow

Aim. To elucidate therapeutic effect of metformin-sitagliptin combination on the dynamics of indices of insulin resistance and functional activity of pancreatic B-cells, lipid metabolism and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity.

Materials and methods. The study included 32 patients treated by a combination of metformin (500-2550 mg/day) and sitagliptin (100 mg) for 18 weeks. Standard parameters of carbohydrate and lipid metabolism, body mass index (BMI), blood adiponectin and leptin levels were measured, indices of insulin resistance and functional activity of pancreatic B-cells were calculated.

Results. Therapy with metformin-sitagliptin combination ensured compensation of fasting and postprandial hyperglycemia, reduced HbA_{1c} level, increased functional activity of B-cells, decreased peripheral insulin resistance and BMI, had beneficial effect on lipid metabolism and hormonal activity of adipose tissue.

Conclusion. Metformin-sitagliptin combination can be recommended as a clinically efficacious modality for the treatment of patients with diabetes mellitus and obesity.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, metformin, sitagliptin

Современная тактика лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) предполагает коррекцию хронической гипергликемии за счет преодоления инсулинорезистентности и улучшения β -клеточной функции поджелудочной железы [1]. Комбинация бигуанидов и препаратов сульфонилмочевины при лечении СД2 чаще всего встречается в современной практике эндокринологов. Однако известно, что препараты сульфонилмочевины способствуют увеличению массы тела больных СД2. В связи с чем в последнее время при комбинированной терапии отдается предпочтение препаратам новой группы – инкретиномиметикам, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, стимулируют β -клетки поджелудочной железы, подавляют секрецию глюкагона, снижают потребление пищи и регулируют процесс опорожнения желудка [2, 3]. Инкретиномиметики делятся на две группы препаратов: агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (эксенатид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин). В основном при исследовании терапевтических эффектов инкретиномиметиков у больных СД2 акцент, по понятным причинам, делается на изучении динамики параметров углеводного обмена, функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Между тем научный

и практический интерес вызывают вопросы влияния ингибиторов ДПП-4 у больных СД2 и ожирением на инсулинорезистентность, параметры липидного обмена, массу тела пациентов, распределение жировой ткани в организме.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось выявление терапевтического эффекта комбинации метформина и ситаглиптина на динамику выраженности инсулинорезистентности и индекса функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, липидный обмен и массу тела у больных СД2 и ожирением.

Материалы и методы

В работу включены результаты обследования 32 пациентов с СД2 и ожирением, которые получали комбинированное лечение метформином (от 500 до 2550 мг/сут) и ситаглиптином (100 мг). Критериями включения пациентов в исследование явились наличие СД2, диагностированного в соответствии с критериями ВОЗ не менее 1 года назад; возраст не менее 25 лет; показатель гликированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела (ИМТ) не ниже 27 кг/м² и не выше 45 кг/м². В клинической группе

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов исходно и на фоне 18 недель лечения (M±m)		
Показатель	Период наблюдения	Значения
Гликемия натощак, ммоль/л	Исходно	8,53±0,46
	18-я неделя	7,29±0,52
	p	<0,05
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	Исходно	11,01±0,38
	18-я неделя	8,64±0,35
	p	<0,01
HbA _{1c} %	Исходно	8,15±0,31
	18-я неделя	7,31±0,28
	p	<0,05
НОМА-β	Исходно	61,21±6,25
	18-я неделя	83,29±6,23
	p	<0,05
НОМА-IR	Исходно	6,15±0,39
	18-я неделя	4,56±0,28
	p	<0,05

число мужчин было 8 (25%), женщин – 24 (75%). Возраст больных клинической группы находился в диапазоне от 40 до 73 лет, в среднем составив 63,6±1,43 лет. На начальном этапе исследования произведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование. Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов использовали показатели гликемии в плазме крови натощак (ГПН) и через 60, 120 мин. после приема 75 г глюкозы (пероральный тест толерантности к глюкозе) (Hitachi 912, «Roche»). Уровень гликозилированного гемоглобина в крови определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия).

Состояние функциональной активности β-клеток оценивали по индексу НОМА-β. О степени выраженности инсулинорезистентности судили по индексу или коэффициенту инсулинорезистентности НОМА-IR. Уровень лептина крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) для иммуноферментного анализа. Определение адипонектина в крови осуществляли с помощью стандартных наборов фирмы «BioVendor» иммуноферментным методом.

В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Исходный анализ показателей гликемии натощак и после еды, гликозилированного гемоглобина у больных СД2 и ожирением, представленный в таблице 1, позволил установить, что до лечения углеводный обмен в состоянии декомпенсации был отмечен у 28 (87,5%) больных. Субкомпенсация углеводного обмена имела место у 2 (6,25%) пациентов, а компенсация углеводного обмена наблюдалась также у 2 (6,25%) человек. Таким образом, большинство больных при поступлении в стационар находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена.

Через 18 недель лечения гликемия натощак снизилась с уровня 8,53±0,46 до 7,29±0,52 ммоль/л (Δ1,24 ммоль/л, p<0,05). Постпрандиальная гликемия снижалась с 11,01±0,38 до 8,64±0,35 ммоль/л (Δ2,37 ммоль/л, p<0,01). Прием метформина и ситаглиптина сопровождался снижением глики-

Таблица 2

Показатели липидного обмена у обследованных пациентов исходно и на фоне 18 недель лечения (M±m)		
Показатель	Период наблюдения	Значения
Общий холестерин, ммоль/л	Исходно	6,21±0,4
	18-я неделя	5,39±0,3
	p	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,05±0,07
	18-я неделя	1,07±0,05
	p	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	Исходно	4,13±0,05
	18-я неделя	3,44±0,06
	p	<0,001
ТГ, ммоль/л	Исходно	2,73±0,06
	18-я неделя	1,88±0,17
	p	<0,001
Коэффициент атерогенности	Исходно	3,92±0,09
	18-я неделя	3,18±0,14
	p	<0,001

рованного гемоглобина с исходного уровня 8,15±0,31 до 7,31±0,28% (Δ0,84%, p<0,05). Лечение пациентов метформином и ситаглиптином более всего сказалось на снижении постпрандиального уровня глюкозы. Так, глюкоза натощак снизилась на 14,5% (p<0,05), постпрандиальная глюкоза – на 21,5% (p<0,01), а гликированный гемоглобин – на 10,3% (p<0,05).

Распределение больных в зависимости от степени компенсации углеводного обмена принципиально изменялось через 18 недель приема метформина и ситаглиптина. Через 18 недель лечения количество больных с декомпенсацией составляло 25% (n=8), компенсация углеводного обмена наблюдалась в 43,75% случаев (n=14), а субкомпенсация – в 31,25% (n=10).

Абсолютный прирост индекса НОМА-β составил 22,08 усл. ед. (p<0,05). В процентном соотношении прирост индекса функциональной активности β-клеток составил 36,1% (p<0,05). Также достоверно изменялся и индекс НОМА-IR. На фоне терапии метформином и ситаглиптином индекс инсулинорезистентности снизился на 25,9% (p<0,05). Итак, у пациентов с СД2 и ожирением улучшение компенсации углеводного обмена являлось не только следствием улуч-

Таблица 3

Показатели массы тела, ИМТ и морфометрических величин у обследованных пациентов исходно и на фоне 18 недель лечения (M±m)		
Показатель	Период наблюдения	Значения
Масса тела, кг	Исходно	109,6±1,2
	18-я неделя	96,3±1,6
	p	<0,05
ИМТ, кг/м ²	Исходно	38,1±0,5
	18-я неделя	36,5±0,6
	p	<0,05
ОТ, см	Исходно	117,1±3,0
	18-я неделя	107,6±2,3
	p	<0,05
ОТ/ОБ	Исходно	1,02±0,03
	18-я неделя	0,94±0,04
	p	<0,05

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между гормонами жировой ткани и индексами инсулинорезистентности, функциональной активности β -клеток у больных СД2 и ожирением		
Показатели	Адипонектин	Лептин
НОМА-IR	-0,76**	0,72**
НОМА- β	0,82**	-0,76**

** $p < 0,001$

шения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, но, в том числе, и результатом повышения утилизации глюкозы периферическими тканями.

Благоприятное влияние ситаглиптина на функциональную активность островкового аппарата поджелудочной железы и инсулинорезистентность было доказано в исследовании на животных Barnett A. с соавт. в 2007 г. [4]. ГПП-1, накапливающийся при действии ингибитора ДПП-4 ситаглиптина, действует как вещество, повышающее чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе. Кроме того, ГПП-1 способствует образованию АТФ в митохондриях клеток поджелудочной железы, что усиливает секреторный инсулиновый ответ. ГПП-1 способен ингибировать апоптоз β -клеток [5]. Все это позволяет предположить, что ГПП-1 может стимулировать образование новых β -клеток у пациентов с СД2 и недостаточным количеством функционирующих клеток. ГПП-1 усиливает регенерацию островковых клеток путем воздействия на факторы транскрипции, такие как PDX-1 [4]. Этот ростовой эффект ГПП-1 может играть роль в адаптации островков к возрастающим требованиям к β -клеткам, например в условиях инсулинорезистентности, на фоне ожирения. Анализ полученных клинических результатов позволил заключить, что комбинация метформина и ситаглиптина позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития СД2 – инсулинорезистентность, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью.

Использование метформина и ситаглиптина у больных СД2 и ожирением сопровождалось благоприятными изменениями параметров липидного обмена (табл. 2).

На фоне терапии метформином и ситаглиптином общий холестерин снизился с $6,21 \pm 0,4$ до $5,39 \pm 0,3$ ммоль/л на 13,2% ($p < 0,05$). Холестерин липидов высокой плотности (ХС ЛПВП) практически не изменялся, а холестерин липидов низкой плотности (ХС ЛПНП) снижался с $4,13 \pm 0,05$ до $3,44 \pm 0,06$ ммоль/л на 16,7% ($p < 0,001$). Снижение ХС ЛПНП привело к снижению коэффициента атерогенности на 18,9% ($p < 0,001$) с $3,92 \pm 0,09$ до $3,18 \pm 0,14$. Триглицериды (ТГ) крови эффективно снижались на 31,1% с $2,73 \pm 0,06$ до $1,88 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,001$).

При терапии метформином и ситаглиптином вес больных снизился в среднем на 3,3 кг ($p < 0,05$) с $109,6 \pm 1,2$ до $96,3 \pm 1,6$ кг (табл. 3). Кроме того, у больных уменьшалась окружность талии (ОТ) на 9,5 см – с $117,1 \pm 3,0$ до $107,6 \pm 2,3$ см ($p < 0,05$), что свидетельствовало о перераспределении отложений жира в сторону снижения количества абдоминального жира.

Важнейшим клиническим признаком, занимающим центральное место в патогенезе инсулинорезистентности, является абдоминально-висцеральное ожирение. Открытиями последних лет в физиологии жировой ткани показано, что

она выполняет функцию не только энергетического депо, но и является своеобразным секреторным органом, производящим более 90 цитокинов (адипокинов), включающих лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, резистин, ангиотензиноген [6]. Наибольший интерес вследствие потенциального влияния на развитие инсулинорезистентности представляют адипонектин и лептин.

У больных через 18 недель лечения метформином и ситаглиптином отмечалось статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови лептина с $25,91 \pm 2,7$ до $14,43 \pm 3,1$ нг/мл на 44,3% ($p < 0,05$) и повышение адипонектина с $20,14 \pm 2,6$ до $31,92 \pm 3,4$ нг/мл на 58,5% ($p < 0,05$). Гормоны жировой ткани регулируют выраженность инсулинорезистентности. Лептин принимает участие в регуляции аппетита, поэтому снижение в крови лептина может способствовать снижению массы тела [7]. Повышение уровня адипонектина в сыворотке крови способствовало нивелированию отрицательного влияния других адипокинов на степень выраженности инсулиновой резистентности, поскольку адипонектин является практически единственным гормоном жировой ткани, нейтрализующим влияние резистина, фактора некроза опухоли- α на выраженность инсулинорезистентности [8].

В таблице 4 представлены характеристики взаимосвязи между гормонами жировой ткани и индексами инсулинорезистентности, функциональной активности β -клеток у больных СД2 и ожирением.

По результатам корреляционного анализа установлена достоверная тесная корреляционная связь между индексами инсулинорезистентности, функциональной активности β -клеток и гормонами жировой ткани.

Таким образом, на фоне приема метформина и ситаглиптина у больных СД2 и ожирением наблюдалась компенсация гипергликемии натощак и постпрандиально, эффективное снижение гликозилированного гемоглобина с повышением функциональной активности β -клеток островков поджелудочной железы и снижением инсулинорезистентности периферических тканей. Терапия метформином и ситаглиптином сопровождалась благоприятными изменениями липидного спектра крови, профиля секреции гормонов жировой ткани и снижением массы тела, что повышало клиническую эффективность использования такой комбинации лекарственных веществ.

Выводы

1. У больных СД2 и ожирением на фоне терапии метформином и ситаглиптином происходит снижение гликемии натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина.
2. Отмечено снижение общего холестерина крови, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности, массы тела, ИМТ, ОТ, что является дополнительным фактором повышения клинической эффективности сочетания метформина с инкретинами при лечении больных СД2 и ожирением.
3. Выявлено изменение гормональной активности жировой ткани в виде снижения лептина и повышения адипонектина.

Литература

1. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Современные подходы к комбинированному лечению сахарного диабета 2 типа // *Consilium medicum*. – 2007. – Том 9, № 9. – С. 16–22.
2. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2 типа // *Леч. врач*. – 2009. – № 3. – С. 14–21.
3. Мкртумян А.М. Патфизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа // *Леч. врач*. – 2008. – № 3. – С. 92–94.
4. Barnett A., Ausworth J., Jameson K., Mann R. A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – V. 23. – P. 1493–1507.

Литература

5. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B., Li C.S., Khoury N., Noush-mehr H., Bertolotto C., Di Mario U., Harlan D.M., Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets // *Endocrinology*. – 2003. – V. 29. – P. 213–219.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
7. Балаболкин М.И., Дедов И.И., Гончаров Н.П., Клебанова Е.М., Мамаева Г.Г., Креминская В.М., Колесникова Г.С. Изменение содержания лептина и растворимого рецептора к лептину в сыворотке крови у больных сахарным диабетом типа 2 при терапии формином // *Лаборатория*. – 2004. – № 4. – С. 10–11.
8. Trujillo M.E., Scherer P.E. Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome // *J. Intern. Med.* – 2005. – V. 257. – P. 167–175.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

Пакус Елена Николаевна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва