

ПАСЕЧКО Н.В., НАУМОВА Л.В., СКРИПНИК Н.В. *, СВИСТУН І.І., ГОЛИК І.В. **

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

* Івано-Франківський національний медичний університет

** Тернопільська університетська лікарня

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СІОФОРУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ТА ГІПЕРІНСУЛІНІЗМОМ НА СТАДІЇ ПРЕДІАБЕТУ

Резюме. У роботі проведений аналіз використання препарату Сіофор у хворих з аліментарно-конституціональним ожирінням і гіперінсулінізмом. Показано, що використання препарату в ефективних дозах позитивно впливає на показники ліпідного й вуглеводного обміну, гальмуючи маніфестацію цукрового діабету. Доведено, що зниження маси тіла у хворих з аліментарно-конституціональним ожирінням на фоні адекватного фізичного навантаження, корекції харчової поведінки і при прийомі Сіофору в середньому становить 2,5–3,5 кг за місяць.

Ключові слова: ожиріння, глікований гемоглобін, Сіофор (метформін).

Вступ

Проведені епідеміологічні та клінічні спостереження [1, 3] дають підставу стверджувати, що в Україні до 2015 року буде налічуватися близько 19,4 % жінок та 7,4 % чоловіків віком 15–70 років з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м² (тобто з ожирінням). Ожиріння виникає в пацієнтів, які ведуть малорухливий спосіб життя і споживають продукти, багаті на жири та калорії, що виконують роль тригера для реалізації генетичної схильності.

Результати досліджень виявили чіткий зв'язок між збільшенням поширеності ожиріння і зростанням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, серцево-судинні (ССЗ) і цереброваскулярні захворювання, певні форми раку. Вірогідність розвитку цих тяжких інвалідизуючих захворювань зростає в міру збільшення маси тіла й відкладення жиру в абдомінально-вісцеральній ділянці [2].

Результати вивчення взаємозв'язку топографії жирової тканини й метаболічних порушень дозволили розглядати абдомінальне ожиріння як самостійний фактор ризику ЦД 2-го типу і серцево-судинних захворювань [5]. Саме характер розподілу жирової клітковини в організмі визначає ризик розвитку супутніх метаболічних ускладнень.

Останніми роками було доведено, що сама жирова тканина має ендокринну й паракринну функції й секретує речовини, які впливають на чутливість тканин до інсуліну. Збільшені адипоцити секретують велику кількість цитокінів і лептину, саме тому в більшості хворих з ожирінням є гіперлептинемія. Імовірно, що лептин у печінці може гальмувати дію інсуліну, впливаючи на активність ферменту, який обмежує швидкість глюконеогенезу, а також справляє автокринний ефект у жирових клітинах і гальмує стимульований інсуліном транспорт глюкози [6].

Жирова тканина вісцеральної ділянки має високу метаболічну активність, у ній відбуваються як процеси ліпогенезу, так і ліполізу. Інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах веде до надлишкового надходження вільних жовчних кислот (ВЖК) у портальну систему і печінку, де під їх впливом порушується зв'язування інсуліну гепатоцитами. Порушується метаболічний кліренс інсуліну в печінці, що сприяє розвитку системної гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія, у свою чергу, через порушення автоагрегації інсулінових рецепторів у м'язах посилює інсулінорезистентність (ІР). Надлишок ВЖК стимулює глюконеогенез, збільшуючи продукцію глюкози печінкою. ВЖК є також субстратом для синтезу тригліцеридів (ТГ), сприяючи розвитку гіпертригліцеридемії. Можливо, ВЖК, конкуруючи з субстратом у циклі «глюкоза — жирні кислоти», гальмують поглинання й утилізацію глюкози м'язами, сприяючи розвитку гіперглікемії. Гормональні розлади, що часто є супутніми при абдомінальному ожирінні, також ускладнюють ІР [5, 6].

У порушенні метаболізму ліпідів при абдомінальному ожирінні велике значення має підвищення постпрандіального рівня ВЖК і ТГ. Порушення ліпідного обміну посилюють стан ІР, а дисліпідемія має атерогенний характер. Комплексний вплив ІР, гіперінсулінемії і порушень ліпідного обміну відіграє важливу роль у механізмах підвищення артеріального тиску у хворих з абдомінальним ожирінням. Такі ефекти інсуліну, як стимуляція симпатичної нервової системи, проліферація гладком'язових клітин судинної стінки, зміни трансмембранного іонного транспорту, мають вирішальне значення в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ).

При ожирінні відзначається тривале порушення жирового обміну, що поряд із гіперпродукцією адипокінів веде до активної перекисного окислення ліпідів, появи реактивних форм кисню і, як наслідок, пошкодження генетичного апарату клі-

тин, ендотелію судин і нервових волокон. При приєднанні гіперінсулінемії вже на стадії предіабету формуються ССЗ [5].

Саме тому рання діагностика й лікування абдомінального ожиріння — це в першу чергу профілактика, попередження або відстрочення маніфестації ЦД й атеросклеротичних уражень судин.

Лікування абдомінально-вісцерального ожиріння слід скеровувати насамперед на зменшення ІР, а тоді на оптимальну компенсацію наявних у пацієнта порушень метаболізму.

Оскільки надлишкове накопичення вісцеральної жирової тканини є одним із патогенетичних факторів формування синдрому ІР, провідне місце в комплексному лікуванні хворих повинні займати заходи, направлені на зменшення маси абдомінально-вісцерального жиру: гіпокалорійне харчування в поєднанні з регулярними фізичними навантаженнями.

У зв'язку з цим у даний час є гостра необхідність як у ефективній профілактиці, так і в якісній, дієвій медичній допомозі людям з ожирінням. Максимальне зниження захворюваності й передчасної смерті хворих з ожирінням, поліпшення якості їх життя є сьогодні основною стратегічною метою лікування ожиріння. Лікування може вважатися успішним лише в тому випадку, якщо воно сприяє поліпшенню здоров'я пацієнта в цілому.

За рекомендацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, ваговий статус визначається шляхом визначення ІМТ. Як чоловіки, так і жінки, які мають ІМТ > 30 кг/м², вважаються такими, які страждають від ожиріння та мають вищий рівень ризику виникнення супутніх захворювань, ніж ті, які мають лише надлишкову вагу (ІМТ = 25,0–29,9 кг/м²) [4, 7].

Для зниження маси тіла і створення негативного енергетичного балансу отриману величину калорійності добового раціону зменшують на 20 % (500–600 ккал). Нижній поріг обмеження калорійності добового раціону в жінок — 1200 ккал, у чоловіків — 1600 ккал. Проте зміна способу життя, що, як правило, сприяє зниженню маси тіла в багатьох хворих, не забезпечує тривалого утримання досягнутих результатів лікування й не запобігає розвитку рецидивів захворювання [4, 8]. Згідно із статистикою, лише 5 % хворих на тлі проведення немедикаментозних заходів вдається зберегти досягнуті в процесі лікування результати протягом 1,5–2 років [9]. Поза сумнівом, лікуванням першої лінії є збалансоване раціональне харчування, активізація фізичної діяльності в поєднанні зі зміною стилю життя. Засобом підвищення дієвості немедикаментозних методів лікування ожиріння є фармакотерапія. При цьому фармакотерапія ніколи не застосовується як монотерапія, тобто сучасна терапія ожиріння має бути комплексною [4, 11].

Вимоги, що висуваються до фармакологічних препаратів, дуже високі. Критеріями ефективності лікарських препаратів, що застосовуються при лікуванні ожиріння та є затвердженими рекомендаціями Food and Drug Administration (FDA), European Agency for the Evaluation

of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), є зниження маси тіла на 5–10 % (упродовж року) порівняно з плацебо в пацієнтів з ІМТ 27 кг/м² і вище. Додатковими критеріями ефективності лікування ожиріння є: поліпшення динаміки перебігу супутніх захворювань, лабораторних показників, тобто поліпшення якості життя пацієнта. За рекомендаціями Національного інституту здоров'я США, у разі зниження маси тіла на фоні фармакотерапії протягом першого місяця лікування менше 2 кг препарат відміняється або замінюється іншим.

Проте за рахунок лише немедикаментозних методів лікування у хворих із синдромом ІР та абдомінальним ожирінням, навіть на тлі зниження маси тіла, не завжди вдається компенсувати порушення ліпідного й вуглеводного обмінів і зменшити ІР та гіперінсулінемію. Тому перспективним підходом до лікування даної групи хворих є включення в арсенал препаратів, які б вплинули на ІР.

Саме тому доцільне використання препаратів групи метформіну (Сіофор), що покращує чутливість печінкових клітин до інсуліну, сприяє пригніченню процесів глюконеогенезу і глікогенолізу в печінці. Крім того, Сіофор покращує чутливість до інсуліну м'язової й жирової тканини. Зменшуючи периферичну ІР, всмоктування глюкози в кишечнику, препарат тим самим сприяє зниженню системної гіперінсулінемії. Виявлені також здатність метформіну до гіполіпідемічної дії і можливість підвищення фібринолітичної активності крові.

Крім своєї безпосередньої цукрознижуючої дії, метформін сприяє зменшенню рівня ліпідів, інсуліну, цитокінів, маси тіла, серцево-судинних та онкологічних ризиків.

Відсутність гіпоглікемічного ефекту, низький ризик розвитку лактат-ацидозу й усі вищеперераховані властивості метформіну, а також легка аноректична дія дозволили нам використати препарат для лікування хворих з абдомінальним ожирінням і синдромом ІР.

Важливою умовою успішного використання метформіну є застосування його в адекватних дозах. Відповідно до консенсусу ADA/EADS, оптимальною дозою вважають 1700–2000 мг/добу (850–1000 мг двічі на день, під час або після прийому їжі). Переносимість препарату становить 80 %, абсолютна непереносимість — 5 %.

У дослідженнях BIGPRO-1 із профілактики ризику ожиріння після трьох років лікування метформіном (850 мг двічі на день) у хворих відзначене зниження маси тіла, інсуліну плазми натще, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). У хворих зі зниженою толерантністю до глюкози використання цього препарату значно зменшило концентрацію глюкози натще [4].

Згідно з наказом МОЗ України від 27.04.2006 № 254 затверджено протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння, у якому вказано, що показаннями до медикаментозного лікування є: тяжкий ступінь ожиріння, абдомінальний тип ожиріння, ознаки гіперінсулінізму, порушення толерантності до глюкози.

Таблиця 1. Динаміка маси тіла у пацієток з абдомінальним ожирінням у часовому аспекті

Маса тіла	До лікування	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
I група	124,2 ± 2,6	120,2 ± 2,4 ($p_1 > 0,05$)	111,6 ± 2,5 ($p_2 < 0,05$)	106,0 ± 1,9 ($p_3 < 0,001$)
II група	120,0 ± 4,4	118,0 ± 2,6 ($p_1 > 0,05$)	115,0 ± 3,4 ($p_2 > 0,05$)	113,0 ± 2,7 ($p_3 > 0,05$)

Примітки: вірогідна різниця між показниками: p_1 — до лікування та через 1 міс. після початку лікування; p_2 — до лікування та через 3 міс. після початку лікування; p_3 — до лікування та через 6 міс. після початку лікування.

Рекомендовано призначення препаратів метформіну в початковій дозі 500–750 мг на добу (250 мг 2–3 рази на день). Можливе підвищення дози до 1000–1500 мг на добу. Курс лікування — 3–6 місяців, потім — проведення контрольного обстеження.

Проте на сьогодні недостатньо вивчено використання метформіну в лікуванні дорослих із надмірною масою тіла чи ожирінням, але використання препарату при лікуванні ЦД чи синдрому полікістозних яєчників ні в кого не викликає сумнівів. Необхідні подальші дослідження, щоб відповісти на це практичне запитання, яке хвилює всіх клініцистів.

Матеріали і методи

Нами було проведено обстеження та лікування 54 хворих з абдомінальним ожирінням II–III ступеня. У схему обстеження хворих включали антропометричні дані (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, визначення маркерів синдрому ІР: рівень ТГ, інсуліну натще, холестерину, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Крім того, проводили стандартний глюкозотолерантний тест та визначали показник ІР за індексом НОМА.

Індекс НОМА = [інсулін натще (мОд/дл) × глюкоза натще (ммоль/л)/22,5], у нормі не перевищує 2,77.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі обстежувані були жінками віком 25–50 років із масою тіла 91–130 кг, з ОТ понад 108 см, ОТ/ОС понад 0,95. Обстежувані були поділені на дві групи. Першу групу (34 особи) становили жінки, які крім модифікації способу життя отримували препарат з групи метформіну Сіофор, другу (20 пацієток) — жінки, які отримували лише немедикаментозне лікування (дієтотерапія в поєднанні з фізичними навантаженнями). Усі обстежувані щомісяця відвідували лікаря впродовж шести місяців.

Показаннями до призначення фармакотерапії при абдомінальному ожирінні були:

- зниження маси тіла менше ніж на 5 % від початкової протягом 3 місяців немедикаментозного лікування;
- тривалий анамнез ожиріння з великою кількістю невдалих спроб зниження маси тіла і її утримання;
- спадкова схильність до ЦД 2-го типу, ССЗ;

— наявність чинників ризику й асоційованих захворювань (дисліпідемія, гіперінсулінемія, ЦД 2-го типу, АГ та ін).

Крім модифікації способу життя та корекції харчування, хворим першої групи було призначено Сіофор у початковій дозі 850 мг двічі на добу, при недостатньому зниженні маси тіла дозу поступово збільшували до 1000 мг тричі на добу. За період спостереження, що становив 6 місяців, нами відмічено поступову втрату маси тіла на 2,5–3,5 кг/міс у першій групі. У групі порівняння відмічено зниження маси на 0,5–0,7 кг/міс із стабілізацією даного показника через 6 місяців без подальшого схуднення, що, можливо, пояснюється збереженням доброго апетиту на тлі недостатньої фізичної активності, яка б забезпечила негативний енергетичний баланс.

З табл. 1 видно, що лише в першій групі хворих, які додатково до модифікації способу життя отримували Сіофор, відмічено вірогідне зниження маси тіла через 3 місяці після початку лікування. У другій групі відмічено лише тенденцію до зниження маси тіла, що залишалася стабільною впродовж шести місяців спостереження.

При проведенні біохімічного дослідження крові уже через місяць у першій групі обстежуваних виявлено зниження рівня ХС із $6,5 \pm 0,3$ ммоль/л до $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$), ТГ крові — із $2,58 \pm 1,02$ ммоль/л до $1,82 \pm 0,94$ ммоль/л ($p > 0,05$). Уміст ЛПНЩ змінився з $4,08 \pm 1,04$ ммоль/л до $3,15 \pm 0,59$ ммоль/л ($p > 0,05$). Через 3 місяці в цій категорії хворих відмічено зниження рівня ХС із $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,02$), ТГ крові — із $1,82 \pm 0,94$ ммоль/л до $1,64 \pm 0,92$ ммоль/л ($p > 0,05$), уміст ЛПНЩ знизився з $3,15 \pm 0,59$ ммоль/л до $2,98 \pm 0,98$ ммоль/л ($p > 0,05$). Через 6 місяців показники ліпідогрामी практично не відрізнялися від тих, що були отримані після тримісячного лікування. Отже, значиме зниження рівня ХС у пацієнтів першої групи відмічено лише з третього місяця від початку лікування, щодо інших показників ліпідного обміну вірогідних змін виявлено не було.

У другій групі хворих виявлено зниження рівня ХС із $6,4 \pm 0,4$ ммоль/л до $6,2 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$), ТГ крові — із $2,56 \pm 1,02$ ммоль/л до $2,12 \pm 0,94$ ммоль/л ($p > 0,05$). Уміст ЛПНЩ змінився з $4,04 \pm 0,54$ до $3,17 \pm 0,59$ ммоль/л ($p > 0,05$). Через 3 місяці в цій групі обстежуваних виявлено тенденцію до зниження лише з боку ХС — із $6,2 \pm 0,5$ ммоль/л до $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$), яка й зберігалася через 6 місяців нашого подальшого спостереження — зменшення з

5,9 ± 0,2 ммоль/л до 5,7 ± 0,3 ммоль/л (p > 0,05). Таким чином, серед пацієнтів другої групи вірогідних змін у ліпидограмі впродовж лікування виявлено не було.

Застосування препарату Сіофор зменшує прогресування порушень вуглеводного обміну, сприяє зниженню гіперінсулінізму та ІР.

У ряді досліджень показано, що зниження маси тіла при лікуванні Сіофором відбувається переважно за рахунок жирової тканини, особливо в абдомінально-вісцеральній ділянці. Так, через 3 місяці лікування Сіофором у першій групі пацієнтів виявлено зниження ОТ на 7,6 ± 0,9 см (p > 0,05), а через 6 місяців — на 12,2 ± 0,1 см (p > 0,001) від початкової. У другій групі обстежуваних ОТ упродовж трьох місяців зменшилася на 4,7 ± 0,8 см (p > 0,05), а через 6 місяців — на 9,8 ± 0,7 см (p > 0,05) відповідно. Індекс НОМА у першій групі хворих упродовж одного місяця знизився з 4,70 ± 0,05 до 4,20 ± 0,03 (p < 0,001), через 3 місяці — із 4,20 ± 0,02 до 3,80 ± 0,03 (p < 0,001), а через 6 місяців він становив уже 3,40 ± 0,02 (p < 0,001). У другій групі обстежуваних індекс НОМА через три місяці знизився з 4,60 ± 0,03 до 4,20 ± 0,02 (p > 0,05), а через 6 місяців — до 3,80 ± 0,03 (p < 0,001).

Висновки

1. З метою лікування хворих на ожиріння та гіперінсулінізм слід використовувати безпечний та ефективний препарат Сіофор.

2. Ефективність лікування аліментарно-конституціонального ожиріння залежить від коректності дозування Сіофору, оптимальною слід вважати дозу 850–1000 мг два-три рази на добу.

3. Зниження маси тіла у хворих з аліментарно-конституціональним ожирінням при прийомі Сіофору в середньому становить 2,5–3,5 кг за місяць.

4. Клінічну ефективність застосування Сіофору слід оцінювати не раніше як через 3 місяці від початку лікування.

5. Вважаємо, що доцільне введення препаратів метформіну (Сіофору) в протоколи надання медичної допомоги хворим з ожирінням на етапі предіабету.

Список літератури

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненных / А.П. Аверьянов // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 4(22). — С. 90–98.
2. Бугрова С.А. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бугрова // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 2(20). — С. 82–84.
3. Зуев К.О. Що ми можемо зробити для наблизення мрії? / К.О. Зуев // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2007. — № 1(7). — С. 64–70.
4. Каминский А.В. Метформин — основа для медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / А.В. Каминский // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2010. — № 2(26). — С. 61–63.
5. Приступюк О.М. Ожиріння у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу / О.М. Приступюк, М.В. Бодян // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2008. — № 1(13). — С. 9–12.
6. Приступюк О.М. Жирова маса тіла у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням / О.М. Приступюк, М.В. Бодян // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 2(20). — С. 11–13.
7. OTC obesity in Ukraine: Market insight // *Euromonitor. international*. 2009. — Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children / J. Steinberger, S.R. Daniels // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1448–1453.
8. WHO obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series number 894. Geneva: WHO, 2000.
9. Obesity and overweight / Fact sheet № 311. — Geneva: World Health Organization, 2006. — 3 p.
10. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report / National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute // *Obesity Research*. — 1998. — Vol. 6, Suppl. 2. — P. 51S–209S.
11. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. / V. Snow, P. Barry, N. Fitterman [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2005. — Vol. 142, № 7. — P. 525–531.

Отримано 20.03.12 □

Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Скрипник Н.В.*,
Свистун І.І., Голик І.В.**
Тернопольский государственный медицинский
университет имени И.Я. Горбачевского
*Ивано-Франковский национальный медицинский
университет
**Тернопольская университетская больница

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИОФОРА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ НА СТАДИИ ПРЕДИАБЕТА

Резюме. В работе проведен анализ использования препарата Сіофор у больных с алиментарно-конституциональным ожирением и гиперинсулинизмом. Показано, что использование препарата в эффективных дозах положительно влияет на показатели липидного и углеводного обмена, замедляя манифестацию сахарного диабета. Доказано, что снижение массы тела у больных алиментарно-конституциональным ожирением на фоне адекватной физической нагрузки, коррекции пищевого поведения и при приеме Сіофора в среднем составляет 2,5–3,5 кг за месяц.

Ключевые слова: ожирение, гликированный гемоглобин, Сіофор (метформин).

Pasechko N.V., Naumova L.V., Skrypnik N.V.*,
Svystun I.I., Golyk I.V.**
Ternopil State Medical University named
after I.Ya. Gorbachevsky
*Ivano-Frankivsk National Medical
University
**Ternopil University Hospital, Ukraine

SIOFOR EFFICACY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH OBESITY AND HYPERINSULINISM ON THE PREDIABETES STAGE

Summary. The efficacy of Siofor for patients with constitutional and diet-induced obesity and hyperinsulinism has been analyzed. This medication in effective dose was found to have positive effect on lipid and carbohydrate metabolism that delays diabetes mellitus manifestation. It has been proved that adequate physical activity and correction of nutrition under the using Siofor lead to reduction of body weight in average 2.5–3.5 kg/month in patients with constitutional and diet-induced obesity.

Key words: obesity, glycated hemoglobin, Siofor (metformin).