



Доц. С.В. Краснокутский, проф. А.Н. Корж, доц. Г.И. Кочуев

Харьковская академия последипломного образования

Кафедра общей практики-семейной медицины

Эффективность метформина в лечение абдоминального ожирения у пациентов без сахарного диабета

Актуальность, обзор

Проблема ожирения стара, как мир. Греческий поэт Феогнид (VI век до н.э.) писал:

Сытость чрезмерная больше людей погубила, чем голод. Ожирение — один из главных факторов риска сердечно-сосудистых болезней. Тем более это актуально в Украине, где уровень сосудистых катастроф самый высокий в Европе и один из самых высоких в мире [1]. Особенно важно лечение абдоминального ожирения (АО), как обязательного компонента метаболического синдрома (МС). Один из препаратов, которые применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) и МС — метформин.

Есть ли смысл принимать метформин с целью лечения ожирения у пациентов с МС при отсутствии СД2? Судя по ряду проведенных исследований, есть все основания рекомендовать метформин для такой группы пациентов [1]. Результаты крупного исследования Cardiff University, UK, закончившееся в 2014 году (участвовало 180 000 человек) показали, что метформин увеличивает продолжительность жизни не только у больных диабетом, но и у лиц страдающих этим заболеванием [3].

Получено огромное количество данных о снижении метформином риска онкологических заболеваний [4, 5, 6] и даже о замедлении процессов старения на фоне лечения метформином [7].

Также, отвечая на вопрос: можно принимать метформин при отсутствии СД2, необходимо учесть, что в течение многих лет метформин очень успешно применяют для лечения синдрома поликистозных

яичников. Естественно, у пациентов без СД2 [8, 9, 10, 11]. Какие механизмы действия метформина обеспечивают эффект при ожирении? Препарат снижает инсулинорезистентность и концентрацию инсулина, ускоряет окисление жирных кислот, увеличивает использование глюкозы мышцами, уменьшает абсорбцию углеводов и жира из желудочно-кишечного тракта, предотвращает отложение жира в печени, повышает гликогенез, снижает аппетит [12].

Несмотря на все вышеизложенные факты, в нашей стране ни врачи ни пациенты в большинстве своём или совсем не слышали о применении метформина для лечения ожирения, или опасаются назначать метформин при отсутствии СД2.

Цель: исследовать эффективность метформина для лечения абдоминального ожирения у лиц с метаболическим синдромом без СД2.

Критерии включения

1. Ожирение первой и второй степени (индекс массы тела от 30 до 40).
2. Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см и у женщин > 88 см (это один из критериев МС от 2011г).
3. Высокая вероятность развития СД2 в ближайшие 10 лет.
4. Наличие мотивации к снижению МТ и соблюдению диеты.
5. Отсутствие СД (гликозилированный гемоглобин менее 6,5%).
6. Возраст от 40 до 65 лет.

Критерии исключения: гипотиреоз, ХСН 3 и 4 ф. кл., концентрация креатинина сыворотки крови >130 мкмоль/л у мужчин и >120 мкмоль/л у женщин, анемия.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие лица с абдоминальным ожирением первой и второй степени, без СД2, но с высоким риском его развития. Вероятность развития СД2 в ближайшие 10 лет определяли с помощью опросника (табл. 1) [13].

Таблица 1

Вероятность развития СД2 в ближайшие 10 лет		
Признак		Баллы
Возраст		
менее 45		0
45-54		2
55-64		3
Более 64		4
ИМТ		
менее 25		0
25-30		1
Более 30		3
Окружность талии		
М Ж		
Менее 94	Менее 80	0
94-102	80-88	3
Более 102	Более 88	4
Приём антигипертензивных		
Да		2
Нет		0
Бывал ли повышен сахар крови		
Да		5
Нет		0
Кровные родственники с СД2		
Родителя, брата, сестры		5
Бабушки, дедушки, дяди, тети		3
Нет		0

Таблица 2

Вероятность развития сахарного диабета		
Результаты теста	Риск развития диабета	Вероятность развития сахарного диабета
Меньше 7 баллов	Низкий (наименьший)	1 из 100 случаев
7—11	Слегка повышенный (незначительный)	1 из 25
12—14	Средний	1 из 6
15—20	Высокий	1 из 3
Более 20 баллов	Очень высокий	1 из 2

Все пациенты ранее практически безуспешно пытались снижать МТ при помощи диет и увеличения физических нагрузок, после чего начали принимать метформин, как средство для профилактики СД2 и

лечения ожирения. Завершили исследование 28 пациентов (19 из них — женщины). Возраст — от 43 до 65 лет (55,3±6,78). Исходная масса тела (МТ) была в пределах 85-120 кг (100,6±9,81 кг), ИМТ — от 30,8 до 38,3 (33,6±2,57).

Применяли метформин различных производителей в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Принимали препарат утром и вечером во время еды. На первом визите пациенты заполняли анкеты, исследователи проводили взвешивание пациента и измеряли рост и окружность талии, измеряли АД, брали кровь на клинический анализ, гликозилированный гемоглобин, уровень креатинину и триглицеридов.

Пациенты приходили в клинику 1 раз в 2 месяца (всего — 4 визита), на последнем визите также проводили взвешивание пациента и измеряли рост и окружность талии, измеряли АД, брали кровь на клинический анализ, гликозилированный гемоглобин, уровень креатинину и триглицеридов.

Полученные данные были обработаны при помощи пакета SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc., USA). Проверку нормальности распределений сравниваемых параметров проводили по критерию Колмогорова—Смирнова. Определяли основные статистические характеристики (уровень доверительной вероятности, для которой был построен данный доверительный интервал — 0,05). Для проверки гипотез о равенстве двух средних в выборках с нормальным распределением использовали парный двухвыборочный t-критерий Стьюдента, в остальных случаях — парный тест Вилкоксона. Проведен также корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона, а также Спирмена и Кендалла — для распределений, отличающихся от нормального. Для исключения влияния третьего фактора вычисляли частные корреляции. Средние значения величин с нормальным распределением представлены в виде M±SD. Для описания распределений, не являющихся нормальными указывали медиану и интерквартильный размах в виде Me (25%; 75%).

Результаты и их обсуждение

Через 6 месяцев лечения масса тела снизилась у всех пациентов, но в разной степени. В среднем по группе МТ уменьшилась на 3,9±1,65 кг (3,8% от исходной), ИМ — на 1,3±0,55 кг/м кв. У каждого пациента масса снизилась на 1 — 6 кг, ИМТ — на 0,3 — 2,2 от кг/м кв. Эффективность метформина в лечении ожирения сопоставима с таковой у Сибутрамина, Ксеникала [14].

Естественно, возникает вопрос: есть ли польза от такого, казалось бы, незначительного снижения МТ? Безусловно есть. Известно, что снижение МТ на 2 кг у лиц с ожирением и факторами риска ИБС снижает вероятность заболевания СД2 и риск сосудистых катастроф на 20—30% [15, 16, 17].

Экспертами ВОЗ в 2005 году были предложены такие цели в лечении ожирения: уменьшение массы тела на этапе потери веса свыше 5 кг — терапия успешная, свыше 10 кг — терапия отличная и свыше 20 кг — терапия исключительно эффективная [18].

В нашому дослідженні, при середньому зниженні МТ майже на 4 кг, у 12 пацієнтів вага знизилася на 5–6 кг, що, за класифікацією експертів ВОЗ, є прикладом успішної терапії.

Один із механізмів дії метформіну — зниження апетиту. В нашому дослідженні цей ефект помітили 17 осіб з 28. Один із маркерів метаболічного синдрому — гіпертригліцеридемія. У наших пацієнтів рівень тригліцеридів у крові знизився з $2,63 \pm 0,719$ до $2,63 \pm 0,719$ ($p=0,024$).

За 6 міс. лікування рівень глікозилюваного гемоглобіну суттєво не змінився, що свідчить про відсутність гіпоглікемічного ефекту при дозі 1700 мг в сутки.

Побічні ефекти. У 4 пацієнтів після початку прийому метформіну з'явилися неприємні ощу-

чення в брюшній порожнині та діарея, вони відмовилися від лікування та в дослідженні не брали участі. З 28 осіб, які закінчили дослідження, побічні дії відзначені тільки в перші 3 тижні прийому метформіну. Це були: схильність до рідкого стільця (5 осіб), неприємні відчуття та біль у животі (9 осіб), неприємний присмак у роті (3 осіб). Зниження апетиту ми не розглядали як побічну дію, враховуючи мету терапії.

Висновки: метформін у дозі 1700 мг в сутки сприяє зниженню маси тіла у пацієнтів з абдомінальним ожирінням без цукрового діабету, призводить до суттєвого зниження рівня тригліцеридів, не викликає гіпоглікемії та як і з будь-яких інших побічних ефектів.

Список використаної літератури

1. Смертність в Україні <http://forum.mediaport.ua/read.php?5,278125> <http://nbnews.com.ua/ru/tema/99063/>.
2. Diabetes Prevention Program Research Group "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin" *N Engl. J Med* 2002, 346: 393–403. Metformin diabetes drug could extend lifespan <http://www.medicalnewstoday.com/articles/280725.php>.
3. Metformin diabetes drug could extend lifespan <http://www.medicalnewstoday.com/articles/280725.php>.
4. Паньків В.І. Плейотропні ефекти метформіну: антионкогенне дію (огляд літератури) міжнародний ендокринологічний журнал.— 2011.— №3 (49). — С.13–15.
5. Zhang H. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a metaanalysis / H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2012. — № 11.
6. Chen G. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses selfrenewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents / G. Chen, S. Xu, K. Renko, M. Derwahl // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 4. — P. 510–520.
7. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/277679.php>
8. Kolodziejczyk B., Duleba A.J., Spaczynski R.Z., et al. // *Fertil Steril.* — 2000. — Jun; № 73(6): 1149-1154.
9. Pugeat M, Ducluzeau P.H. *Drugs.* 1999; Suppl 1:41-6; discussion 75–82.
10. Seal F.G., Robinson R.D., Neal GS *J Reprod Med.* — 2000. — Jun; № 45(6). — P. 507-510.
11. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1598-600
12. http://www.rmj.ru/articles_6570.htm.
13. Lindstrom J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* — 2003. — № 26. — P. 725–731.
14. Padwal R., Li S.K., Lau D.C.W. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight / *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
15. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1983. — № 67. — P. 968–977.
16. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 // *JAMA.* — 2003. — № 289. — P. 76–79.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2012. — № 346 — P. 393-403.
18. Snow V., Barry P., Fitterman N., Qaseem A., Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care — a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* — 2005, Apr. 5. — №142 (7). — P. 525–531.

Контактна інформація: Корж Олексій Миколайович — зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини ХМАПО, доктор медичних наук, професор. м. Харків, пр. Московський, 195, р. т. (057) 738-70-18.

Стаття надійшла до редакції 13.09.2015 р.