

# Применение комбинации метформина и росиглитазона при сахарном диабете 2 типа

Т.Ю. Демидова, Е.Н. Ерохина

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

**С**ахарный диабет 2 типа (СД 2) приобрел за последние годы характер пандемии. В настоящее время в мире насчитывается около 200 млн больных сахарным диабетом, из которых более 90% приходится на СД 2, а к 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, ожидается увеличение численности больных до 300 млн человек [1].

Тенденция и рост заболеваемости СД 2 наблюдается и в России: если в 2000 г. регистрировалось 8 млн больных, то к 2025 г. ожидается увеличение их численности до 12 млн.

Одновременно нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых осложнений этого заболевания. Известно, что риск развития терминальной нефропатии при СД возрастает в 15–20 раз, потери зрения вследствие пролиферативной ретинопатии – в 10–25 раз, гангрены – в 20 раз. Лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 занимают сердечно-сосудистые заболевания. Так, риск развития ИБС возрастает в 2–5 раз, а риск развития мозговых инсультов – в 3–4 раза; смертность от ИБС увеличивается в 3–6 раз, а от cerebrovascularных заболеваний – в 2–3 раза [2, 3].

Многочисленные международные исследования неоспоримо доказали, что именно недостаточный гликемический контроль является ключевым звеном, определяющим развитие микро-макрососудистых осложнений СД и опосредованно влияющим на другие факторы риска (дислипидемию, повышение системного АД, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, факторы свертываемости и др.). Так, в исследовании UKPDS [4] снижение HbA1c на 1% сопровождалось снижением риска всех осложнений СД на 21%, микроангиопатий – на 37%, инфаркта миокарда – на 14% и инсульта – на 12%. По данным Kumamoto Study [5], компенсация углеводного обмена при СД 2 снижает риск микрососудистых осложнений более чем на 32%. Многофакторный подход к терапии СД 2 с модификацией образа жизни, коррекцией гипергликемии, дислипидемии, МАУ и АД приводит к снижению риска развития всех осложнений данного заболевания, в том числе наиболее опасных макрососудистых – на 53% [6].

Согласно современным представлениям, патогенез СД 2 связан с двумя основными дефектами: инсулинорезистентностью (ИР) и дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся нарушением секреции инсулина, развитием компенсаторной гипер-

инсулинемии и хронической гипергликемии. Развитие ИР обусловлено взаимодействием генетических (мутацией генов белков, участвующих в передаче инсулинового сигнала в клетки-мишени) и средовых факторов (в частности, ожирением и дислипидемией) [7, 8].

При разработке современных алгоритмов терапии СД 2 акцент делается на своевременной и адекватной коррекции именно ИР.

Американской Диабетической Ассоциацией совместно с Европейской Ассоциацией по изучению СД в июле 2006 г. был разработан Консенсус по управлению СД 2 [9], в котором с целью усиления терапевтического воздействия на ИР рекомендуется применение метформина уже на этапе манифестации заболевания. Метформин применяют в дозе 500 мг 1–2 раза в день во время приема пищи и в течение 1–2 мес его дозу повышают до максимально переносимой.

Метформин – единственный сахароснижающий препарат, уменьшающий продукцию глюкозы печенью, которая у пациентов с СД 2 типа повышена в среднем в 2 раза. Препарат снижает уровень глюкозы в крови не только натощак, но после приема пищи и не увеличивает риск гипогликемических состояний, что крайне важно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений заболевания. Благодаря данному эффекту, а также дополнительным ангиопротекторным свойствам метформина, он является единственным препаратом, снижающим риск смерти от всех осложнений СД на 42%, в том числе риск смертности от инфаркта миокарда – на 39%, инсульта – на 41% [4].

При отсутствии снижения уровня HbA1c (до <7%) необходимо усиление терапии с присоединением препаратов 2-го ряда, к которым относятся инсулин, пероральные сахароснижающие средства из группы сульфонилмочевины и тиозолидиндионы. Комбинированная терапия наиболее оправдана, так как воздействует на различные звенья патогенеза СД 2. Консенсус по управлению СД 2 впервые рекомендует более широкое использование тиозолидиндионов.

Наиболее активным и безопасным препаратом из этой группы в настоящее время является росиглитазон (Авандия).

Росиглитазон (Авандия) представляет собой синтетический агонист ядерных рецепторов PPAR $\gamma$ . Эти рецепторы контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в тканях-мишенях (преимущественно мышечной и жировой). Благоприятное воздействие росиглитазона на метаболизм

глюкозы осуществляется, в частности, за счет влияния на механизмы передачи инсулинового сигнала: повышения активности глюкозных транспортеров GLUT-1 и GLUT-4 в тканях. Основные метаболические эффекты в жировой ткани осуществляются за счет угнетения липолиза и снижения уровня СЖК, что благоприятно отражается на чувствительности периферических тканей к инсулину и приводит к уменьшению уровня атерогенных липидов в крови [10, 11]. Снижение выраженности ИР улучшает функциональное состояние  $\beta$ -клеток вследствие уменьшения глюкозо- и липотоксичности и торможения процессов апоптоза [12]. В настоящее время изучается потенциал препаратов из группы тиазолидиндионов в отношении атерогенеза, включая их воздействие на дислипидемию, процессы тромбообразования и системного воспаления. Положительное воздействие росиглитазона на атерогенез осуществляется за счет снижения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, экспрессии молекул адгезии, миграции моноцитов, а также гиполлипидемического действия. На фоне его приема повышается уровень ЛПВП, снижается содержание ТГ и ЛПНП с изменением состава последних в сторону преобладания менее атерогенных молекул [13].

Росиглитазон и метформин близки по механизму действия: при воздействии на ИР они дополняют друг друга, так как метформин повышает чувствительность к инсулину преимущественно на уровне печени, а росиглитазон – в первую очередь на уровне мышечной и жировой ткани. Метформин снижает ИР преимущественно висцеральной жировой ткани, а росиглитазон уменьшает ИР и висцеральной и периферической жировой ткани [14]. При комбинированной терапии метформином и росиглитазоном снижается также риск прибавки массы тела, характерный для монотерапии глитазонами.

Мы исследовали влияние метформина в сочетании с росиглитазоном на динамику параметров углеводного и липидного обмена, динамику массы тела и распределения жировой ткани у пациентов с СД 2.

## Объект и методы исследования

Критериями включения являлось отсутствие компенсации углеводного обмена на фоне приема метформина в суточной дозе 1500 мг, а критериями невключения – тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек со значительным снижением их функции, ОНМК и ОИМ в предшествующие 6 мес, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/110 мм рт. ст.) и наличие тяжелых (по мнению исследователя) осложнений СД.

Открытое нерандомизированное исследование включало 30 пациентов (5 мужчин и 25 женщин) с СД 2. Длительность СД 2 типа составила в среднем по группе

Таблица 1

Общая характеристика больных	
Параметр	Значение параметра (M $\pm$ m)
Число больных	30
Мужчины	5
Женщины	25
Возраст (годы)	59,05 $\pm$ 1,99
Длительность течения СД (годы)	5,28 $\pm$ 0,62
Длительность течения АГ (годы)	8,85 $\pm$ 0,85
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	34,74 $\pm$ 0,89
ОТ, см	
Мужчины	110,5 $\pm$ 5,87
Женщины	103,8 $\pm$ 2,17
ОТ/ОБ	
Мужчины	0,91 $\pm$ 0,01
Женщины	0,9 $\pm$ 0,01
Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	7,48 $\pm$ 0,24
Уровень глюкозы постпрандиально (ммоль/л)	9,96 $\pm$ 0,3
Уровень гликозилированного гемоглобина (%)	7,47 $\pm$ 0,15
ИРИ натощак (мкед/мл)	17,98 $\pm$ 1,46
НОМА-IR	6,16 $\pm$ 0,54
Общий холестерин (ммоль/л)	5,83 $\pm$ 0,19
ЛПВП (ммоль/л)	1,27 $\pm$ 0,04
ЛПНП (ммоль/л)	3,53 $\pm$ 0,16
ЛПОНП (ммоль/л)	1,14 $\pm$ 0,12
ТГ (ммоль/л)	2,43 $\pm$ 0,23
Апо А1 (ммоль/л)	1,58 $\pm$ 0,08
Апо В (ммоль/л)	1,56 $\pm$ 0,1
САД (мм рт. ст.)	141,13 $\pm$ 1,88
ДАД (мм рт. ст.)	90,25 $\pm$ 0,95

5,28 $\pm$ 0,62 года. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

В соответствии с протоколом исследования, все пациенты получали терапию метформином в дозе 1500 мг, к которой впоследствии добавлялся росиглитазон в начальной дозе 4 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. В ходе исследования при сохранении неудовлетворительного контроля СД дозу росиглитазона повышали до 8 мг 1 раз в сутки (через 8 нед). До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных сахарным диабетом, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях диабета. Период наблюдения составил 24 нед с ежемесячными контрольными визитами.

Состояние углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы в капиллярной крови натощак и после приема пищи (глюкозооксидазный метод), уровню HbA1c (автоматический анализатор «Diastat» фирмы Bio-Rad, США). Липидный профиль (ОХ, ТГ, и ЛПВП)

Таблица 2

Показатели углеводного обмена, ИРИ и индекса НОМА на фоне терапии (n=30)			
Показатель	Результаты		p
	до лечения	после лечения	
Гликемия натощак, ммоль/л	7,48±0,24	6,43±0,15	<0,001
Гликемия после приема пищи, ммоль/л	9,96±0,3	8,2±0,16	<0,001
НbA1c, %	7,47±0,15	6,53±0,14	<0,001
ИРИ натощак, мкед/мл	17,98±1,49	13,61±1,24	<0,05
ИРИ после приема пищи, мкед/мл	85,52±11,01	67,53±8,59	>0,05
НОМА-IR	6,16±0,54	3,97±0,38	<0,05

определялся с помощью стандартных лабораторных методик, а ЛПНП и ЛПОНП по формуле Фридвальда. Выраженность гиперинсулинемии оценивали по уровню ИРИ в плазме венозной крови. Для расчета ИР использовалась математическая модель гомеостаза с определением индекса НОМА-IR, рассчитываемого по формуле: инсулин натощак (мкед/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) : 22,5. В норме индекс НОМА не превышает 2,77. Содержание жировой массы тела и ее распределение оценивали с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные приведены в виде M±m. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу.

## Результаты и их обсуждение

**Влияние на углеводный обмен.** Через 24 нед терапии метформином в сочетании с росиглитазоном отмечено значимое улучшение всех показателей углеводного обмена. У 60% пациентов достижение удовлетворительного гликемического контроля было достигнуто на фоне приема росиглитазона в дозе 4 мг/сутки, а 40%

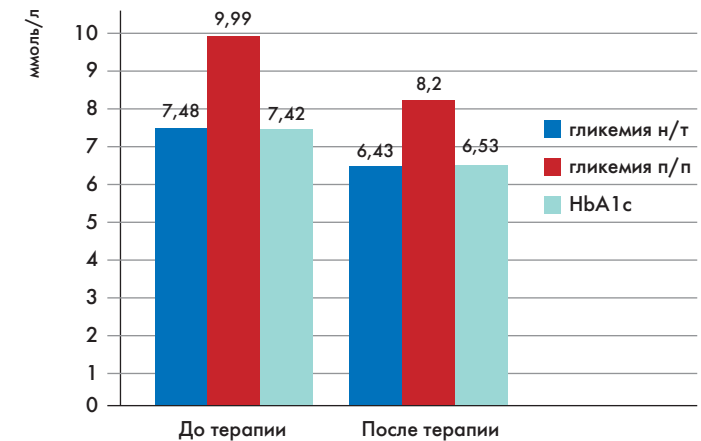


Рис. 1. Динамика параметров углеводного обмена на фоне терапии

потребовалось увеличение дозы росиглитазона до 8 мг в сутки. Отмечалось снижение: гликемии натощак с 7,48±0,24 до 6,43±0,15 ммоль/л ( $\Delta 1,06$ ;  $p<0,001$ ), гликемии постпрандиальной с 9,96±0,3 до 8,2±0,16 ммоль/л ( $\Delta 1,75$ ;  $p<0,001$ ) и уровня НbA1c с 7,47±0,15 до 6,53±0,14% ( $\Delta 0,94$ ;  $p<0,001$ ). Целевые уровни контроля гликемии достигнуты по уровню НbA1c у 63% пациентов, по уровню гликемии натощак – у 23% и постпрандиально – у 40%, а коррекция всех параметров «гликемической триады» – у 36,7% пациентов.

Коррекция параметров углеводного обмена сопровождалась снижением ИР (табл. 2).

Результаты свидетельствуют о высокой эффективности данной комбинации препаратов в отношении не только коррекции чувствительности периферических тканей к инсулину, но и улучшения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

**Влияние на липидный обмен.** Комбинированная терапия метформином в сочетании с росиглитазоном благоприятно отразилась и на показателях липидного обмена. Отмечалось значимое уменьшение содержания ТГ – с 2,43 до 1,81 ммоль/л ( $\Delta 0,63$ ;  $p<0,005$ ), ЛПОНП – с 1,14 до 0,83 ммоль/л ( $\Delta 0,31$ ;  $p<0,005$ ) и белка Апо В – с 1,56 до 1,33 ммоль/л ( $\Delta 0,23$ ;  $p<0,005$ ), а также тенденция к снижению уровней ОХ, ЛПНП и повышению уровня ЛПВП (табл. 3).

Таблица 3

Показатели липидного обмена на фоне терапии (n=30)				
Показатель	Норма	Результаты		p
		до лечения	после лечения	
Общий холестерин (ммоль/л)	3,1–5,2	5,83±0,19	5,58±0,14	>0,05
Альфа-холестерин (ЛПВП) (ммоль/л)	0,9–1,9	1,27±0,04	1,39±0,05	>0,05
Пре-бета-холестерин (ЛПОНП) (ммоль/л)	0,2–1,0	1,14±0,12	0,83±0,1	<0,05
Бета-холестерин (ЛПНП) (ммоль/л)	1,5–3,5	3,53±0,16	3,36±0,11	>0,05
Триглицериды (ммоль/л)	0,5–2,0	2,43±0,23	1,81±0,14	<0,05
Апо А-1 (г/л)	муж. 1,09–1,84 жен. 1,06–2,28	1,58±0,08	1,42±0,07	>0,05
Апо В (г/л)	муж. 0,63–1,88 жен. 0,56–1,82	1,56±0,1	1,33±0,09	<0,05

Таблица 4

Динамика массы жировой ткани на фоне терапии (n=30)			
Показатель	Результаты		P
	до лечения	после лечения	
% жировой ткани	40,53±1,07	41,29±1,06	<0,005
% висцеральной жировой ткани	43,39±0,92	42,23±0,84	<0,005
Масса жировой ткани, г	36850,6±2059	37374,9±1797,4	>0,005
Масса висцеральной жировой ткани, г	22160,6±111,3	20969,2±1026,3	>0,005
% жировой ткани (по данным жиromетрии)	42,06±0,96	40,76±0,96	<0,005

Широко известно, что сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС-ЛПВП и преобладание в крови малых плотных ЛПНП при близком к нормальному значению ХС ЛПНП характеризует диабетическую дислипидемию, которая приводит к раннему развитию коронарного атеросклероза.

Достигнутое в нашем исследовании снижение основных показателей, характеризующих диабетическую дислипидемию, свидетельствует о положительном влиянии комбинации метформина с росиглитазоном на процессы атерогенеза и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также об устранении липотоксичности.

**Влияние на массу и распределение жировой ткани.** В нашем исследовании в среднем по группе была отмечена тенденция к снижению массы тела с 93,83±2,82 до 92,7±2,94 кг и ИМТ с 34,75±0,89 до 34,43±0,95 кг/м<sup>2</sup>, что сопровождалось уменьшением таких антропометрических показателей, как ОТ и ОТ/ОБ. У мужчин ОТ снижался со 110,5±5,87 до 106,8±6,07 см (p<0,05), а ОТ/ОБ с 0,91±0,01 до 0,89±0,01 см (p<0,001); у женщин эти показатели уменьшались соответственно с 103,8±2,17 до 102,7±2,12 см (p<0,05) и с 0,9±0,01 до 0,89±0,01 см (p<0,001).

Несмотря на незначительное снижение массы тела и увеличение массы и процентного содержания жировой ткани в целом отмечено значимое снижение массы и процентного содержания висцеральной жировой ткани с 43,39±0,92 до 42,23±0,84%. Эти данные свидетельствуют о благоприятном перераспределении жировой ткани с уменьшением ее висцеральной составляющей в пользу периферического жирового депо (табл. 4). Подобный эффект описывался ранее при применении росиглитазона, что несомненно должно улучшить прогноз макрососудистых осложнений СД 2.

**Переносимость и безопасность.** В ходе исследования большинство пациентов отмечало хорошую переносимость препарата. На фоне приема росиглитазона в течение всего времени не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Других нежелательных эффектов препарата также зафиксировано не было. У 9 пациентов произошло увеличение веса в среднем на 2,6±0,24 кг.

Таким образом, можно говорить о хорошей переносимости и безопасности комбинированной терапии метформином и росиглитазоном у пациентов с СД 2.

Наше исследование показало, что уже через 24 нед терапии метформином в сочетании с росиглитазоном улучшились основные параметры углеводного обмена, что проявлялось достоверным снижением гликемии натощак и после приема пищи, а также уровня HbA1c. Целевые показатели достигнуты по уровню HbA1c – в 63% случаев, по уровню гликемии натощак – в 23% и после приема пищи – в 40% случаев, а целевые значения по всем параметрам «гликемической триады» достигнуты у 36,7% пациентов. Снижение уровня HbA1c на 1% существенно отражается на прогнозе развития как микро- и макрососудистых осложнений СД 2 [4, 10, 13].

Значительное улучшение компенсации СД регистрировалось на фоне выраженного повышения чувствительности периферических тканей к инсулину. Судя по критерию HOMA-IR, ИР уменьшилась на 35,6%; гипер-

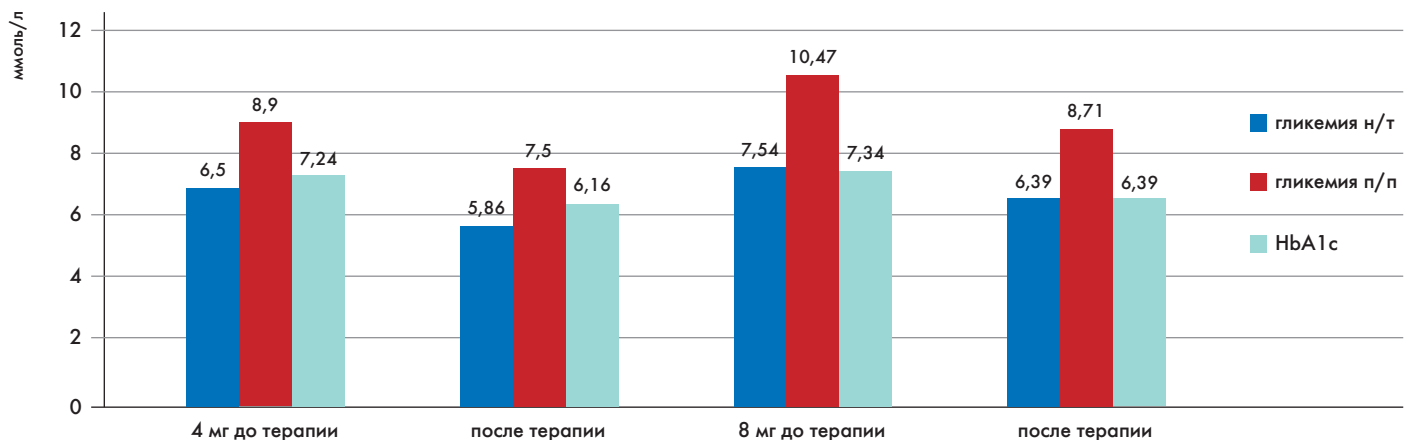


Рис. 2. Динамика параметров углеводного обмена в зависимости от дозы росиглитазона (Авандии)



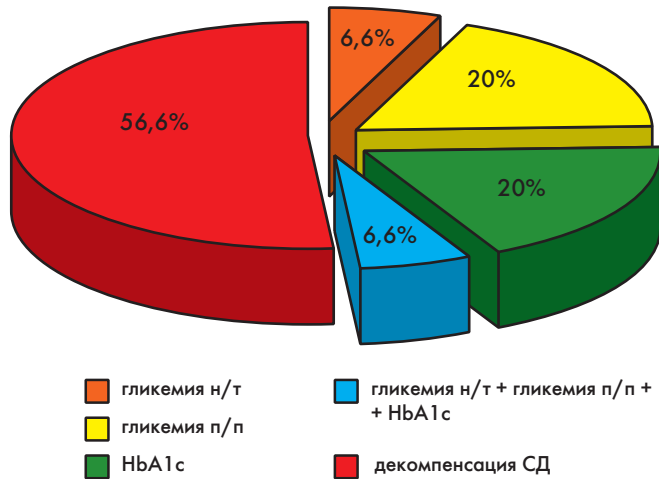


Рис. 3. Целевые уровни гликумического контроля до терапии

инсулинемия натощак и после приема пищи снизилась в среднем на 24% и 21% соответственно.

Таким образом, максимальное улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину возможно только при назначении взаимодополняющих препаратов: метформина и росиглитазона. Ранее снижение ИР подтверждено как при монотерапии, так и при комбинированной терапии росиглитазоном. Эффект сохранялся на протяжении не менее 30 мес [10].

Особенно важным является перераспределение жирового депо с уменьшением именно висцеральной жировой ткани, что оказывает влияние на параметры липидного обмена. Это связано с особенностями физиологии висцеральной жировой ткани: избыточной продукцией СЖК

вследствие более интенсивного липолиза, обусловленного высокой плотностью кортикостероидных, андрогенных рецепторов и  $\beta$ -адренорецепторов. СЖК служат источником образования ТГ, одного из основных параметров диабетической дислипидемии; кроме того, поступление СЖК через порталный кровоток приводит к усугублению ИР печени, а также мышечной ткани, в которой недоокисленные продукты метаболизма СЖК нарушают инсулинзависимую утилизацию глюкозы [15].

Необходимо подчеркнуть, что достигнутое улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину сопровождается помимо нормализации параметров углеводного обмена и уменьшения ИР, улучшением липидного спектра крови, что неоднократно демонстрировалось в проведенных ранее исследованиях по оценке эффективности росиглитазона [14–18]. Полученные данные требуют подтверждения в более крупных, продолжительных исследованиях по изучению влияния как монотерапии росиглитазоном, так и его комбинаций с различными препаратами на метаболические нарушения при СД 2.

## Выводы

1. Сочетание метформина и росиглитазона является наиболее современным подходом ко второму этапу медикаментозного управления СД 2.
2. Преимуществами данной комбинации являются: благоприятное воздействие на углеводный, липидный обмен, снижение ИР, а также сохранение функционального состояния  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вследствие снижения глюкозо- и липотоксичности.

## Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular disease; Time to Act. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2001.
2. Neaton J.D., Wentworth D.N., Cutler J., Stamler J., Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol.* 1993; 3 :493-499.
3. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1141-1147.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes *Lancet* 1998;352: 837-885.
5. Long-term results of Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients *Diabetes Care*;23(suppl.2):B21-B29.
6. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study *Lancet* 1999;353:617-622.
7. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа, Учебное пособие. М, 2003г.
8. Кононенко И.В. Смирнова О.М. Роль синтетического лиганда PPAR – росиглитазона в патогенетическом лечении сахарного диабета 2 типа *Сахарный диабет* 2005 №2 с. 66-73.
9. David M. Nathan, John B. Buse, Mayer B. Davidson, Robert J. Heine, Rury R. Holman, Robert Sherwin, and Bernard Zinman Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy; *Diabetes Care* 2006.
10. Jones N.P. et al Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin *Diabetologia* 2000;43:A192.
11. Werner A.L. Travaglini MT A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus *Pharmacotherapy* 2001; v. 21(9); 1082-1099.
12. Ovalle F, Bell D.S. Clinical evidence of thiazolidinediones – induced improvement of pancreatic cell function in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab* 2002;4: 56-59.
13. Fonseca V.A., Biswas N., Salzman A. Once-daily rosiglitazone in combination with metformin effectively reduced hyperglycemia in patients with type 2 diabetes *Diabetes* 1999 ;48: A100.
14. O' Moore-Sullivan T.M., Prins J.B. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old diseases.
15. Despres J. Abdominal obesity is important component of insulin-resistance syndrom *Nutricion* 1993;9:452-459.
16. Клебанова Е.М., Креминская В.М., Балаболкин М.И. Розиглитазон и другие тиазолидиндионы в лечении сахарного диабета типа 2 *Фарматека*; 2005, №3(99), стр. 14-19.
17. Diamant M., Heine R.J. Thiazolidinediones in type2 diabetes mellitus: current clinical evidence *Drugs* 2003;63:1373-1405.
18. Miyazaki Y., He H. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signalling in type 2 diabetic patients *Diabetes* 2003 v. 52(8):1943-1950.