

О. Я. КОРОЛЮК¹, О. В. КОРОЛЮК²

ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ МЕТФОРМІНУ ТА ЗМІН МАСИ ТІЛА НА ПРОГНОЗ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПРЕДІАБЕТОМ

С целью сравнения влияния метформина и изменений массы тела на прогноз и метаболический статус 15 больных ИБС с предиабетом принимали метформин 850 мг/сутки 3 месяца (группа 1); остальным участникам исследования рекомендовали изменения способа жизни с целью снижения массы тела на $\geq 7\%$, а после повторного обследования через год их разделили на подгруппы 2А (14 больных достигших цели) и 2Б (35 лиц, не достигших цели). Установлено, что лечение метформином не сопровождается увеличением частоты сердечнососудистых осложнений и декомпенсации сердечной недостаточности. Снижение массы тела и метформин существенно улучшают состояние регуляции обмена глюкозы, но только метформин уменьшает резистентность к инсулину. Усугубляя инсулинорезистентность, увеличение массы тела значительно ухудшает углеводный обмен и вызывает диабетический тип дислипидемии.

Ключевые слова: ИБС, предиабет, метформин, изменения массы тела.

ВСТУП

Предиабет – це транзиторний стан, що може перейти як у нормальну регуляцію обміну глюкози (НРГ), так і в діабет (ЦД). Предиабет включає порушення глікемії натще (ПГН) та порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Критеріями ПГН є глікемія натще (G_0) в межах 6,1–6,9 ммоль/л за умови, що через 120 хв. після перорального вживання 75 г глюкози глікемія (G_{120}) не перевищує 7,8 ммоль/л; критеріями ПТГ є G_{120} 7,8–11,0 ммоль/л, якщо $G_0 < 7,0$ ммоль/л [2]. Зниження маси тіла та застосування метформіну можуть сповільнити перехід у діабет чи запобігти його розвитку [7]. Американська Асоціація Діабету запропонувала раннє призначення метформіну особам, які мають ПГН та ПТГ у поєднанні з одним із наступних додаткових чинників ризику: вік ≤ 60 років, індекс маси тіла ≥ 35 кг/м², діабет у родичів першого ступеня спорідненості, гіпертригліцеридемія, зниження вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛВЩ) або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $> 6,0$ % [4]. Однак, в літературі немає цілковитої однозначності щодо безпечності застосування метформіну у хворих на ІХС, більшість з яких мають серцеву недостатність [1,5,6].

Мета дослідження – порівняти вплив метформіну і змін маси тіла на прогноз і метаболічний статус хворих на ІХС із предиабетом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Залежно від обраної лікувальної тактики 64 хворих із стабільним перебігом ІХС поділено на дві групи. До групи 1 увійшло 15 хворих, які приймали метформін 850 мг/добу впродовж 3 місяців. До групи 2 – 49 осіб з рекомендаціями щодо СЗСЖ, які включали відмову від шкідливих звичок, фізичне навантаження відповідно до толерантності 30 хв. щодня та обмеження споживання вуглеводів і насичених жирів з метою зниження маси тіла на $\geq 7\%$ від вихідного рівня. Після повторного обстеження через рік їх поділили на підгрупи: 2А (14 осіб, що досягли мети) і 2Б (35 осіб, які не досягли мети). Первинне і повторне обстеження включало антропометрію, стандартний оральний глюкозотолерантний тест з паралельним визначенням інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом (DRG Instrumentals GmbH, Німеччина) і розрахунком індексу НОМА за формулою $НОМА = I_0 \times G_0 / 22,5$, де I_0 – інсулін в сироватці крові натще у мкОд/мл, G_0 – глюкоза в плазмі крові натще у ммоль/л [3]; визначення HbA_{1c} методом іонообмінної хроматографії (HUMAN, Німеччина) та показників ліпідограми ензиматичними методами (HUMAN, Німеччина).

Статистичну обробку проводили з допомогою програми «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA) непараметричними методами, оскільки розподіл більшості показників не відповідав Гаусівському. Відносні величини представлено у відсотках (%), кількісні – як медіану [нижній; верхній квантилі]; для порівняння використовували парний тест Вілкоксона у залежних вибірках та U-критерій Манн-Уїтні або точний тест Фішера у незалежних вибірках. Прогноз оцінювали методом Каплана-Майєра, обравши дві кінцеві точки. Першою комбінованою кінцевою точкою вважали виникнення серцево-

судинних ускладнень, які вимагали госпіталізації: гострий коронарний синдром, аритмії, декомпенсація серцевої недостатності, інсульт чи транзиторне порушення мозкового кровообігу або смерть від вказаних причин. Другою кінцевою точкою вважали конверсію у ЦД. Критичний рівень значущості приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відсоток осіб з ПГН у групах 1, 2А і 2Б був приблизно однаковим і складав 40 % (n=6), 35,7 % (n=5) та 34,3 % (n=12) відповідно. Єдиною відмінністю між групами до початку лікування були дещо вищі значення HbA_{1c} у групі 2А та значно вищі у групі 2Б порівняно з групою 1 ($p_{1-2A}=0,057$; $p_{1-2B}=0,035$, $p_{2A-2B}>0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 Показники метаболічного статусу у різних терапевтичних групах до і після лікування

Показники, одиниці	Група 1 (n=15)			Група 2 (n=14)			Група 3 (n=35)		
	до	після	p	до	після	p	до	після	p
Hb A _{1c} , %	4,5 [4,2; 5,2] ②	4,5 [4,2; 5,1] ①②	>0,05	5,2 [4,6; 5,8]	5,6 [5,0; 5,9] ①③	>0,05	5,4 [4,5; 6,0] ②	6,2 [5,9; 6,6] ②③	0,0002
Глюкоза 0', ммоль/л	6,1 [5,2; 6,4]	5,4 [4,9; 5,6] ②	0,009	6,0 [5,2; 6,2]	5,8 [5,4; 6,1] ③	>0,05	6,3 [6,1; 6,6]	7,2 [6,3; 7,6] ②③	<0,0001
Глюкоза 120', ммоль/л	8,4 [6,1; 9,6]	6,0 [5,0; 8,4] ②	0,001	8,0 [7,1; 8,8]	7,6 [6,4; 8,1] ③	>0,05	8,5 [6,8; 10,8]	11,5 [8,1; 11,9] ②③	<0,0001
Інсулін 0', мкОд/мл	15,5 [11,3; 19,9]	12,9 [10,4; 19,4] ②	>0,05	14,9 [9,1; 22,0]	16,7 [11,3; 20,3]	>0,05	19,5 [14,8; 25,8]	21,5 [16,9; 25,8] ②	0,089
Інсулін 120', мкОд/мл	59,5 [26,1; 82,8]	44,1 [26,4; 57,4] ②	>0,05	78,9 [40,9; 92,7]	57,4 [45,9; 85,5]	>0,05	68,6 [58,8; 100,9]	58,1 [45,3; 80,2] ②	0,0005
Індекс НОМА	4,2 [3,2; 5,4]	2,8 [2,4; 4,9] ②	0,031	4,1 [2,2; 6,4]	4,4 [2,8; 5,2] ③	>0,05	5,9 [3,4; 7,5]	6,4 [4,7; 8,1] ②③	0,037
Маса тіла, кг	86,0 [78,0; 94,0]	84,0 [78,0; 93,0]	0,053	89,5 [80,0; 100,0]	82,5 [73,0; 93,0]	0,001	90,0 [71,0; 97,0]	92,0 [78,0; 98,0]	0,0005
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,4 [28,1; 34,5]	29,8 [27,1; 33,8]	0,064	31,8 [27,5; 34,1]	29,2 [25,6; 31,2]	0,001	30,8 [27,8; 33,1]	31,5 [28,7; 33,6]	0,002
Обвід талії, см	107 [98; 116]	102 [97; 116]	0,035	106 [98; 120]	98 [92; 112]	0,001	109 [94; 114]	110 [95; 113]	0,0005
Обвід стегон, см	109 [103; 126]	106 [102; 126]	0,068	108 [101; 117]	103 [98; 112]	0,001	110 [102; 117]	111 [102; 117]	0,008
Холестерин, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,4]	5,4 [5,1; 6,0] ②	>0,05	5,0 [4,7; 5,5]	5,0 [4,5; 5,8] ③	>0,05	5,6 [4,6; 6,1]	6,1 [5,8; 7,0] ②③	0,003
Тригліцериди, ммоль/л	1,6 [1,3; 2,2]	1,7 [1,4; 1,7] ②	>0,05	1,6 [1,3; 1,9]	1,7 [1,3; 2,2] ③	>0,05	1,8 [1,3; 2,3]	1,8 [1,7; 3,0] ②③	0,0001
ХС-ЛВЩ, ммоль/л	1,36 [0,88; 1,90]	1,25 [1,10; 1,90] ②	>0,05	0,96 [0,87; 1,24]	1,02 [0,91; 1,26]	>0,05	1,13 [0,95; 1,50]	0,96 [0,89; 1,20] ②	0,009
ХС-ЛНЩ, ммоль/л	3,1 [2,3; 4,1]	3,6 [2,5; 4,0] ②	>0,05	3,1 [2,4; 3,8]	3,2 [2,6; 3,9] ③	>0,05	3,5 [2,6; 3,9]	4,2 [3,5; 4,7] ②③	0,001

Примітка. Різниця істотна ($p<0,05$) між групами: ① – 1 і 2А; ② – 1 і 2Б; ③ – 2А і 2Б.

Після порівняння частоти виникнення усіх серцево-судинних ускладнень у вказаних групах встановлено, що мінімальна кількість подій спостерігалася у групі 1 – n=7 (46,7 %) порівняно з n=10 (71,4 %) у групі 2А та n=27 (77,1 %) у групі 2Б; кумулятивні частки виживання за 40 місяців склали 51,4 %, 27,3 % та 19,9% відповідно (тест Кокса: $p_{1-2A}>0,05$, $p_{1-2B}=0,023$, $p_{2A-2B}>0,05$) (рис. 1А).

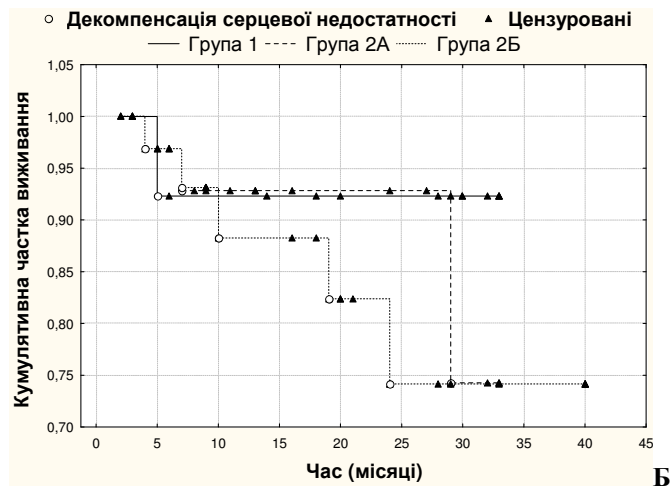
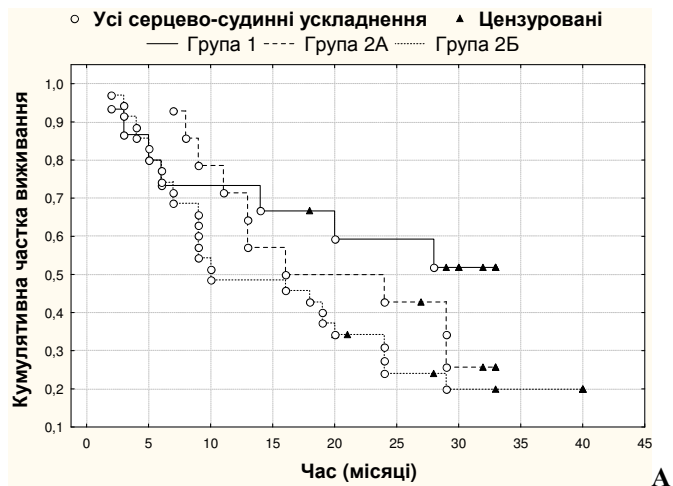


Рис. 1. Криві виживання (за методом Каплана-Майєра) у різних терапевтичних групах, якщо за кінцеві точки взято усі серцево-судинні ускладнення (А) та декомпенсацію серцевої недостатності (Б)

До початку лікування серцеву недостатність (СН) ФК I-II (НУНА) мали 9 осіб (60,0 %) у групі 1 та 35 (71,4 %) у групі 2; у решти пацієнтів була СН ФК III (НУНА). За частотою виникнення декомпенсації СН впродовж періоду спостереження групи не відрізнялися ($p > 0,05$): один випадок (6,7%) у групі 1, два (14,3%) у групі 2А та п'ять (14,3%) у групі 2Б; кумулятивні частки виживання за 40 місяців: 92,6%, 71,8% та 72,3% відповідно (рис. 1Б).

Після лікування стану НРГ досягли 8 осіб (53,3%) з групи 1, троє (21,4%) з групи 2А та жоден хворий з групи 2Б ($p_{1-2A} > 0,05$, $p_{1-2B} < 0,0001$, $p_{2A-2B} = 0,02$); конверсія у ЦД зафіксована тільки у групі 2Б у 23 осіб / 65,7% ($p_{2B-1} < 0,0001$, $p_{2A-1} < 0,0001$). Крім того, після лікування у групі 1 спостерігалось зменшення значень Γ_0 ($p = 0,009$), Γ_{120} ($p = 0,001$), НОМА ($p = 0,031$) і обводу талії ($p = 0,035$) без суттєвих змін інших показників антропометрії та ліпідів крові (табл. 1). У групі 2А зменшилися усі показники антропометрії ($p = 0,001$) без суттєвих змін решти показників (табл. 1). У групі 2Б підвищилися рівні HbA_{1c} ($p = 0,0002$), Γ_0 і Γ_{120} ($p < 0,0001$), інсуліну $_0$ ($p = 0,089$), НОМА ($p = 0,037$), маси тіла та обводу талії ($p = 0,0005$), індексу маси тіла ($p = 0,002$), холестерину ($p = 0,003$), тригліцеридів ($p = 0,0001$) і ХС-ЛНЩ ($p = 0,001$), але зменшилися рівні інсуліну $_{120}$ ($p = 0,0005$) та ХС-ЛВЩ ($p = 0,009$) (табл. 1).

ВИСНОВКИ

Лікування метформіном не супроводжується збільшенням частоти серцево-судинних ускладнень та декомпенсації серцевої недостатності. Зниження маси тіла та застосування метформіну суттєво покращують стан регуляції обміну глюкози, але лише метформін зменшує резистентність до інсуліну. 3) Збільшення маси тіла значно погіршує вуглеводний обмін через посилення інсулінорезистентності та викликає дисліпідемію діабетичного типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Maddalone Swift T. M. Metformin use in patients with diabetes and heart failure: cause for concern? / T. M. Maddalone Swift. // *Diabetes Spectrum* – 2009. – Vol. 22. – P. 18 – 20.
2. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28(1). – P. 88 – 136
3. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski, [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
4. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. / D.M. Nathan, M.B. Davidson, R.A. DeFronzo [et al.]. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 753–759
5. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. / D.T. Eurich, S.R. Majumdar, F.A. McAlister, [et al.]. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2345–2351;
6. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. / D. Aguilar, W. Chan, B. Bozkurt, [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2011 – Vol. 4 (1). – P. 53–58
7. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and metaanalysis. / C. Gillies, K. Abrams, P. Lambert, [et al.] // *BMJ* – 2007 – Vol. 334. – P. 299–308.

O.Ya. KOROLYUK, O.V. KOROLYUK

INFLUENCE OF METFORMIN IN COMPARISON WITH INFLUENCES OF WEIGHT CHANGES ON PROGNOSIS AND METABOLIC STATE OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND PREDIABETES

The aim of present study was to compare metformin influence on prognosis and metabolic state with weight changes influences achieved by lifestyle modifications. Among 64 patients with CAD and prediabetes 15 received metformin at the dose of 850 mg/day for 3 months (group 1); other participants received detailed recommendations for lifestyle modification with the final goal of weight loss for $\geq 7\%$; after next examination in a year those patients were divided into subgroup 2A (14 persons who reached the goal) and subgroup 2B (35 persons who didn't reach the goal). The result showed that metformin treatment does not increase prevalence of both cardiovascular complications and decompensation of heart failure. Either weight loss or metformin may markedly improve glucose regulation, but only metformin decreases insulin resistance. Increasing insulin resistance, weight gain significantly worsens glucose regulation and causes diabetic dyslipidemia.

Keywords: CAD, prediabetes, metformin, weight changes.

¹ЛНМУ імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Львів

²Комунальна 8-а міська клінічна лікарня м. Львова

Королюк Ольга Ярославівна – асистент кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ

Адреса для листування:

вул. Володимира Великого, 85/55, м. Львів, 79053,

olga_korolyuk@ukr.net

моб. тел. +380505064596

Королюк Олег Володимирович – лікар 8 МКЛ м. Львова

Дата поступлення: 24.09.2012 р.