

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].036.8

Ю. А. Редькин, А. В. Древаль, В. В. Богомолов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И ОРЛИСТАТОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Целью нашей работы было сравнение влияния орлистата и метформина на динамику массы тела (МТ), липидного обмена, артериального давления (АД), HbA_{1c} , кинетических параметров ПТТГ и инсулинемии у больных СД 2-го типа. Были подобраны 2 группы больных СД 2-го типа легкого течения с избыточной МТ или ожирением. В 1-ю группу вошли 25 больных в возрасте $53,16 \pm 8,92$ года с длительностью заболевания $2,50 \pm 3,06$ года. Всем больным этой группы был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. Пациентам 2-й группы, состоящей из 26 больных с СД 2-го типа в возрасте $53,07 \pm 6,70$ года со стажем заболевания $2,60 \pm 2,91$ года, был назначен орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария) по 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. Кроме того, для исключения влияния динамики индекса МТ (ИМТ) на показатели углеводного и жирового обмена методом "близнецов" были подобраны по 12 больных из каждой группы со сходными изменениями ИМТ, сравнимые по возрасту, полу, длительности СД, ИМТ и динамике изменения всех антропометрических показателей.

В ходе исследования было выявлено, что у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на углеводный и липидный обмен, АД. Орлистат оказывает достоверно более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. В отличие от орлистата метформин достоверно снижает уровень глюкозы крови натощак в результате известного подавляющего действия на гиперпродукцию глюкозы печенью у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением. При исключении влияния снижения МТ на углеводный обмен у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат оказывает более выраженный сахароснижающий эффект, оцениваемый по уровню HbA_{1c} . Это можно объяснить тем, что орлистат на фоне специфического подавления всасывания жиров, возможно, уменьшает всасывание углеводов в кишечнике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, избыточная масса тела, ожирение, постприандиальная гликемия, орлистат, метформин.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of orlistat versus metformin on the time course of changes in body weight (BW), lipid metabolism, blood pressure (BP), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), the kinetic parameters of the oral glucose tolerance test (OGTT), and insulinemia in patients with type 2 diabetes (T2D). Two groups of patients with mild T2D with overweight or obesity were selected. Group 1 comprised 25 patients aged 53.16 ± 8.92 years, who had a 2.50 ± 3.06 -year history. In this group, all the patients were given metformin in the daily starting dose of 500 mg. Group 2 patients ($n = 26$) aged 53.07 ± 6.70 years, who had a 2.60 ± 2.91 -year history, took orlistat (xenical) (F. Hoffman-La Roche, Switzerland) in a dose of 120 mg thrice daily with meals. In addition, to exclude the impact of the time course of changes in body mass index (BMI) on carbohydrate and fat metabolic parameters, the twin method was used to select from each group 12 patients with similar BW changes, matched by age, gender, the history of T2D, and the time course of changes in all anthropometric indices. The study revealed that orlistat and metformin exerted a comparable beneficial effect on carbohydrate and lipid metabolisms, BP in overweight or obese patients with T2D. Orlistat produced a significantly more pronounced effect on BW than did metformin. Unlike, orlistat, metformin significantly lowered fasting blood glucose levels due to the known inhibitory effect of hepatic glucose hyperproduction in overweight or obese patients with T2D. By excluding the impact of BW loss on carbohydrate metabolism in overweight or obese patients with T2D, orlistat had a more marked sugar-lowering effect evaluated by the level of HbA_{1c} . This may be accounted for by the fact that with the specific suppression of fat absorption, orlistat may diminish intestinal carbohydrate absorption.

Key words: type 2 diabetes, overweight, obesity, postprandial glycemia, orlistat, metformin.

В настоящее время препаратом выбора для лечения больных СД 2-го типа с избыточной массой тела (МТ) или ожирением является метформин — он оказывает положительное влияние не только на углеводный обмен, но и на гиперлипидемию, инсулинорезистентность, избыточную массу тела, артериальную гипертензию [20]. Новый препарат орлистат — ингибитор кишечных липаз, специфически направленный на лечение ожирения, — позволяет достичь не только клинически значимого снижения МТ, но и достоверного улучшения состояния липидного обмена [2, 4, 10]. Поскольку у больных с ожирением главным патогенетическим механизмом развития СД является избыток МТ, то возникает естественный вопрос, не целесообразнее было бы начать их лечение именно с орлистата. Особым преимуществом этого препарата по сравнению с другими, снижающими МТ, является то, что он не оказывает на организм больного СД системного действия, так как избирательно блокирует поступление пищевых жиров из желудочно-кишеч-

ного тракта. Вместе с тем до настоящего времени не было проведено у тучных больных СД 2-го типа ни одного сравнительного исследования монотерапии орлистатом с каким-либо таблетированным сахароснижающим препаратом, в том числе и с метформином. В связи с этим целью нашей работы было сравнение влияния орлистата и метформина на динамику МТ (ДМТ), липидного обмена, артериального давления (АД), уровня HbA_{1c} , кинетических параметров перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) и инсулинемии у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В соответствии с целью работы обязательными критериями включения больных СД 2-го типа в исследование являлись: длительность СД не менее 1 мес, уровень глюкозы крови натощак не более 12 ммоль/л, отсутствие в лечении таблетированных сахароснижающих препаратов или инсулина, избы-

точная МТ или ожирение (индекс МТ — ИМТ — более 27 кг/см^2), возраст старше 40 лет, уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке $> 5,2 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицеридов (ТГ) $\geq 2,0 \text{ ммоль/л}$.

Все больные методом простой рандомизации были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 человек в возрасте $53,16 \pm 8,92$ года со стажем заболевания $2,50 \pm 3,06$ года; 18 женщин (возраст $54,11 \pm 9,67$ года) со стажем СД 2-го типа $2,71 \pm 3,08$ года и 7 мужчин (возраст $50,71 \pm 6,63$ года) со стажем СД $1,95 \pm 3,17$ года. Всем больным этой группы был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. В соответствии с протоколом исследования, доза метформина могла быть повышена до 1000 мг на 2-м визите (1-й месяц лечения), если уровень глюкозы крови натощак превышал 8 ммоль/л , и до 1500 мг в сутки на 3-м визите (3-й месяц лечения), если уровень глюкозы крови превышал 7 ммоль/л . После 1-го визита из исследования выбыла 1 больная из-за обострения сопутствующего хронического заболевания (панкреатит), которое не было обусловлено применением метформина. В дальнейшем из исследования исключено 3 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

Больным 2-й группы, состоящей из 26 пациентов с СД 2-го типа (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года, включая 20 женщин (возраст $53,15 \pm 7,18$ года) со стажем СД 2-го типа $2,99 \pm 3,18$ года и 6 мужчин (возраст $52,83 \pm 6,97$ года) со стажем СД $1,30 \pm 1,19$ года, был назначен орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария) по 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. Доза орлистата в ходе исследования оставалась неизменной. К концу исследования исключено 2 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

До назначения исследуемых препаратов все больные находились на диетотерапии, но без специального контроля за соблюдением калорийности диеты. В обеих группах лечение проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сут), соблюдение которой контролировали по индивидуальному дневнику питания.

Кроме регулярного клинического осмотра, у больных контролировали пульс, АД, рост, вес, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). ОТ измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости. ОБ измеряли сантиметровой лентой на уровне больших вертелов бедренных костей.

ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / (\text{рост, м})^2.$$

ДМТ, динамику ИМТ (ДИМТ), ОТ (ДОТ), ОБ (ДОБ), отношения ОТ/ОБ (ДОТ/ДОБ) рассчитывали как процентное изменение соответствующих показателей по отношению к 1-му визиту.

ПТТГ проводили с нагрузкой 75 г глюкозы с определением уровней глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 ч после углеводной нагрузки.

Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного

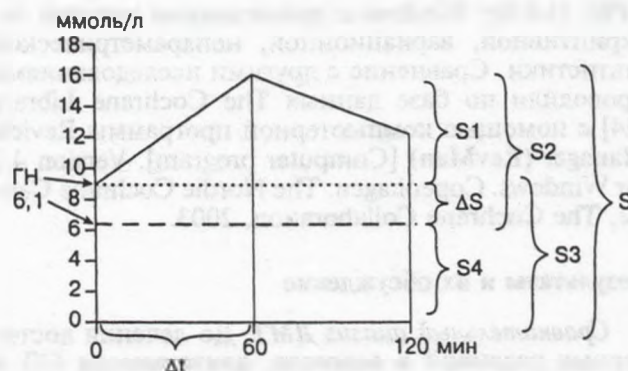


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ. ГН — гликемия натощак; S, S1, S2 и ΔS — рассчитываемые площади.

глюкометра Глюкотренд (фирма "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария).

Уровень HbA_{1c} определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия) (норма 4,7—6,4%).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовали хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite (США) (норма 0—17 мкЕд/л).

Определяли уровни ОХС (норма 3,1—5,2 ммоль/л), липидов низкой плотности (ЛПНП, норма 1,5—3,5 ммоль/л), липидов высокой плотности (ЛПВП, норма 0,9—1,9 ммоль/л), ТГ (норма 0,5—2,0 ммоль/л).

Кроме того, для оценки чувствительности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (ИР) по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment); используя следующую формулу:

$\text{ИР-НОМА} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [19].

Площадь под гликемической кривой в ПТТГ рассчитывали методом трапеций (рис. 1).

$$S = \Delta t \cdot ((G_1 + G_2)/2), \quad (1)$$

где G_1 и G_2 — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ, Δt — интервал времени между G_1 и G_2 . С помощью формулы трапеций были рассчитаны (см. рис. 1):

S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте, S_1 — площадь над уровнем ГН, S_2 — площадь над уровнем гликемии 5,6 ммоль/л.

Из всех возможных формул, отражающих повышение гликемии в тесте, в относительных показателях выбрали только две, которые, как было показано ранее [1], наиболее приемлемы для анализа:

1. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей ГН (S_1 на рис. 1), в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л (S_2 на рис. 1):

$$\text{OS}_{1/2} = S_1/S_2 \cdot 100\%. \quad (2)$$

2. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л (S_2 на рис. 1), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS}_{2/S} = S_2/S \cdot 100\%. \quad (3)$$

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы

SPSS 11.0 for Windows с применением методов дескриптивной, вариационной, непараметрической статистики. Сравнение с другими исследованиями проводили по базе данных The Cochrane Library [24] с помощью компьютерной программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ ДМТ. До лечения достоверных различий в возрасте, длительности СД и антропометрических параметрах между группами больных, принимавших метформин или орлистат, выявлено не было. После 6 мес лечения МТ снизилась во 2-й группе с $101,95 \pm 15,86$ до $93,23 \pm 14,63$ кг ($p < 0,001$), а в 1-й — с $97,00 \pm 20,52$ до $93,36 \pm 20,23$ кг ($p < 0,001$), при этом достоверные различия между группами отсутствовали. ИМТ у пациентов, принимавших орлистат, снизилась с $37,37 \pm 5,30$ до $33,85 \pm 4,62$ кг/м² ($p < 0,001$), а среди принимавших метформин — с $35,80 \pm 6,19$ до $34,14 \pm 6,11$ кг/м² ($p < 0,001$), при этом достоверные различия между группами лечения также отсутствовали. В ходе исследования у всех больных отмечено достоверное снижение ОТ (у получавших орлистат с $113,62 \pm 10,19$ до $105,42 \pm 8,16$ см, $p < 0,001$) и у получавших метформин с $109,72 \pm 11,05$ до $104,00 \pm 12,45$ см, $p < 0,001$), ОБ (с $119,08 \pm 10,61$ до $112,79 \pm 9,74$ см, $p < 0,001$ и с $114,76 \pm 9,40$ до $110,48 \pm 8,26$ см, $p < 0,001$ соответственно), индекса ОТ/ОБ (с $0,95 \pm 0,07$ до $0,94 \pm 0,06$; $p < 0,05$ и с $0,96 \pm 0,08$ до $0,94 \pm 0,09$, $p < 0,001$ соответственно). Достоверных различий между группами по этим показателям в ходе исследования не выявлено.

Больные, принимавшие орлистат, похудели на $8,68 \pm 4,15$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), метформин — на $4,86 \pm 2,34$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), причем разница между группами была статистически значимой ($p < 0,003$). Процентное изменение МТ в группе, лечившейся орлистатом, составило $-8,42 \pm 3,45\%$ от исходного, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в другой группе $-5,04 \pm 2,46\%$ ($p = 0,012$). После лечения динами-

ка ИМТ в группах больных, принимавших орлистат и метформин, составила соответственно $-8,90 \pm 3,87$ и $-4,99 \pm 2,49\%$ ($p = 0,012$ между группами). Динамика ОТ у пациентов, получавших орлистат, составила $-7,56 \pm 4,02$, а у получавших метформин $-5,30 \pm 3,66\%$ ($p = 0,039$ между группами). Изменения в показателях динамики ОБ и ОТ/ОБ имели однонаправленный характер, однако достоверная разница между группами лечения при этом отсутствовала ($p = 0,108$ и $p = 0,819$ соответственно).

К концу исследования большинство больных в обеих группах похудели на 5–10% от исходной МТ. Однако среди принимавших орлистат, доля пациентов, похудевших более чем на 10%, была достоверно выше ($p < 0,05$).

Аналогичные изменения выявлены при анализе ИМТ. Изменения ОТ у большинства пациентов, принимавших орлистат, наблюдали в диапазоне 5–10% от исходной, а в группе больных, находящихся на лечении метформином, — менее 5% от исходной ОТ. Аналогичные изменения выявлены при анализе ОБ, однако следует отметить, что у людей, получавших метформин, ОБ уменьшался более чем на 10%.

Для повышения объективности интерпретации полученных данных нами был проведен метаанализ представленных в печати результатов по динамике изменения МТ у больных СД 2-го типа, которые получали метформин или орлистат. Используя предложенный The Cochrane Collaboration метод слияния собственных и международных достоверных данных, было установлено, что не только в нашем исследовании, но и в сравниваемых орлистат оказывает более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. Метформин хотя и обладает способностью снижать МТ, но это его действие не является ведущим (табл. 1) [3, 5, 8, 11–14, 16, 17, 21–23, 25].

Таким образом, орлистат и метформин оказывают однонаправленное положительное действие на снижение МТ, ОТ и ОБ, однако влияние орлистата на показатели МТ достоверно больше.

Сравнительный анализ уровней HbA_{1c} , ГН и параметров ПТТГ. И метформин, и орлистат оказывают сопоставимое действие на уровень ГН — она достоверно снизилась в обеих группах в конце лечения

Таблица 1

Влияние орлистата и метформина на изменение МТ

Орлистат			Метформин		
исследование	л	изменение МТ ($M \pm m$)	исследование	л	изменение МТ ($M \pm m$)
Собственные данные	24	$-8,68 \pm 4,15$	Собственные данные	22	$-4,86 \pm 2,34$
Bloch [3]	38	$-2,30 \pm 2,80$	Hermann [11]	38	$-0,80 \pm 3,08$
Hanefeld [10]	189	$-5,30 \pm 5,10$	DeFronzo [7]	210	$-3,80 \pm 2,50$
Hollander [13]	139	$-6,19 \pm 6,01$	DeFronzo [7]	143	$-0,60 \pm 3,58$
Kelley [15]	137	$-3,89 \pm 14,34$	Pavo [21]	100	$-2,40 \pm 0,40$
Kelley [16]	17	$-10,10 \pm 5,77$	Hoffman [12]	31	$-0,50 \pm 8,40$
Miles [20]	160	$-4,70 \pm 3,79$	Chiasson [5]	81	$-0,79 \pm 2,97$
Wang [25]	30	$-7,00 \pm 6,36$	Tamez [22]	29	$-1,00 \pm 4,52$

Всего ... 734

Всего ... 654

Тест гетерогенности: $Chi^2 = 53,84$; $df = 7$ ($p < 0,00001$); $II = 87,0\%$

Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 4,71$ ($p < 0,00001$)

(с $8,62 \pm 1,77$ до $7,35 \pm 1,77$ ммоль/л, $p < 0,001$ и с $8,59 \pm 1,81$ до $7,16 \pm 1,64$ ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно), но различия между группами при этом отсутствовали.

В обеих группах в ходе исследования снизился уровень HbA_{1c} (с $9,07 \pm 1,43$ до $7,77 \pm 1,49\%$ у больных, принимавших орлистат, и с $8,83 \pm 1,85$ до $8,66 \pm 1,77\%$ у больных, принимавших метформин), однако только у получавших орлистат это снижение было статистически достоверным ($p < 0,001$). Достоверных различий по уровню HbA_{1c} между группами не выявлено.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными аналогичных исследований из базы The Cochrane Library [6, 9, 15, 18, 25] (табл. 2) нами не выявлено различий во влиянии орлистата и метформина на уровень глюкозы крови натощак ($p = 0,84$) и HbA_{1c} ($p = 0,71$).

Таким образом, как орлистат, так и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на уровень глюкозы крови натощак и HbA_{1c} у больных с умеренной декомпенсацией СД 2-го типа, получавших только диетотерапию до назначения этих препаратов.

В обеих группах в конце исследования произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня

глюкозы крови во всех точках в ходе ПТТГ (0, 1 и 2 ч после нагрузки) и общих площадей под кривой гликемии (с $1676,54 \pm 288,73$ до $1442,75 \pm 278,10$ ммоль/л · мин в группе больных, получавших орлистат, $p < 0,001$ и с $1717,44 \pm 385,15$ до $1566,71 \pm 341,38$ ммоль/л · мин в группе больных, получавших метформин, $p = 0,003$), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,55$).

При анализе постпрандиальной гликемии достоверной динамики площади над уровнем ГН (S1) в ПТТГ в обеих группах лечения не выявлено (табл. 3).

При анализе относительных показателей площадей в ходе ПТТГ выявлено достоверное повышение относительного показателя $OS_{1/2}$ (отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей ГН, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л) в обеих группах ($p = 0,006$ для пациентов, принимавших орлистат и $p = 0,002$ для принимавших метформин), при этом различия между группами отсутствуют ($p = 0,82$).

Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (показатель $OS_{2/5}$) достоверно снизился в обеих группах лечения: с $58,63 \pm 7,90$ до $51,93 \pm 8,23\%$ в группе больных, принимавших ор-

Таблица 2

Влияние орлистата и метформина на изменение уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак

Орлистат			Метформин		
исследование	n	изменение ($M \pm m$)	исследование	n	изменение ($M \pm m$)
HbA_{1c}, %					
Собственные данные	24	$-1,35 \pm 2,05$	Собственные данные	21	$-0,32 \pm 2,34$
Hanefeld [10]	189	$-0,90 \pm 1,30$	DeFronzo [7]	210	$-0,40 \pm 1,44$
Hollander [13]	139	$-0,28 \pm 1,06$	DeFronzo [7]	143	$-1,40 \pm 1,19$
Kelley [15]	137	$-0,62 \pm 4,55$	Pavo [21]	100	$-1,50 \pm 0,90$
Kelley [16]	17	$-1,65 \pm 1,28$	Inzucchi [14]	15	$-0,50 \pm 1,32$
Lindgarde [17]	46	$-0,65 \pm 1,18$	Teupe [23]	50	$-0,90 \pm 1,44$
Miles [20]	160	$-0,75 \pm 1,01$	UKPDS, 1998	342	$-0,30 \pm 1,43$
Wang [25]	24	$-1,10 \pm 0,85$	Hoffman [12]	31	$-0,86 \pm 0,65$
Всего ...	736			912	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 100,35$; $df = 7$ ($p < 0,00001$); $II = 93,0\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,37$ ($p = 0,71$)					
Глюкоза крови натощак, ммоль/л					
Собственные данные	24	$-1,28 \pm 1,58$	Собственные данные	21	$-1,30 \pm 1,52$
Bloch [3]	38	$-1,64 \pm 2,92$	Hermann [11]	38	$-2,40 \pm 2,46$
Hanefeld [10]	189	$-1,60 \pm 2,50$	DeFronzo [7]	210	$-0,10 \pm 4,34$
Hollander [13]	139	$-0,02 \pm 1,65$	DeFronzo [7]	143	$-2,90 \pm 3,58$
Kelley [15]	137	$-1,63 \pm 2,80$	Pavo [21]	100	$-2,80 \pm 1,00$
Kelley [16]	17	$-3,44 \pm 2,06$	Inzucchi [14]	15	$-3,25 \pm 3,45$
Lindgarde [17]	46	$-1,63 \pm 2,84$	Hoffman [12]	31	$-1,00 \pm 0,59$
Miles [20]	160	$-2,00 \pm 2,53$	Chiasson [5]	81	$-1,12 \pm 2,52$
Wang [25]	30	$-0,50 \pm 0,94$	Goldstein [8]	76	$0,33 \pm 2,31$
Всего ...	780			715	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 108,71$; $df = 8$ ($p < 0,00001$); $II = 92,6\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,21$ ($p = 0,84$)					
HbA_{1c} и глюкоза крови натощак					
Всего ...	1516			1627	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 210,57$; $df = 16$ ($p < 0,00001$); $II = 92,4\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,09$ ($p = 0,93$)					

Таблица 3

Динамика общей площади под кривой гликемии (S) и площади над уровнем гликемии натошак (S1) в ходе ПТТГ (в ммоль/л · мин)

Показатель	Визит	Орлистат	Метформин
S	1-й	1676,54 ± 288,73	1717,44 ± 385,15
	4-й	1442,75 ± 278,10	1566,71 ± 341,38
	p	p < 0,001	p = 0,003
S1	1-й	645,92 ± 157,65	683,04 ± 236,43
	4-й	583,25 ± 137,61	685,00 ± 220,88
	p	p = 0,087	p = 0,350

Примечание. p < 0,05 между группами.

листант (p < 0,001), и с 58,89 ± 9,51 до 55,13 ± 9,82% в группе пациентов, получавших метформин (p < 0,001). При этом статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,25).

Таким образом, оба исследуемых препарата оказывают сопоставимое положительное влияние на постпрандиальную гликемию в ПТТГ у больных СД 2-го типа, ранее не получавших таблетированные сахароснижающие препараты.

Метформин относится к сахароснижающим препаратам, поэтому его влияние на компенсацию СД закономерно. Исходя из вышеприведенных данных, орлистат также улучшает углеводный обмен. Можно предположить, что это происходит за счет значимого снижения веса больных.

ИРИ в ПТТГ не менялся в процессе исследования в каждой отдельной группе. При этом различия в уровне ИРИ между группами во всех точках отсутствовали. Таким образом, динамика уровня ИРИ в ходе ПТТГ была одинаковой как в начале, так и в конце исследования.

В ходе исследования на фоне лечения метформином выявлено снижение индекса ИР-НОМА с 5,75 ± 4,72 до 3,97 ± 2,71 (p = 0,17), в то время как в группе орлистата этот индекс не изменился (с 6,50 ± 4,24 до 6,15 ± 5,33; p = 0,67). В конце исследования возникла достоверная разница в индексе ИР-НОМА (p = 0,03) между группами. Эти данные указывают на то, что метформин, в отличие от орлистата снижает ИР у больных СД 2-го типа.

Таблица 4

Лабораторные показатели (в ммоль/л) липидного обмена по визитам

Показатель	Визит	Орлистат	Метформин
ОХС	1-й	6,13 ± 0,87	6,51 ± 1,28
	4-й	5,33 ± 1,51	5,42 ± 0,95
	p ₁₋₄	p = 0,012	p = 0,002
ТГ	1-й	2,10 ± 1,08	2,06 ± 1,25
	4-й	1,91 ± 0,90	1,86 ± 0,52
	p ₁₋₄	p = 0,346	p = 0,794
ЛПВП	1-й	1,04 ± 0,27	1,09 ± 0,34
	4-й	0,92 ± 0,20	1,11 ± 0,60
	p ₁₋₄	p = 0,072	p = 0,159
ЛПНП	1-й	4,28 ± 0,94	4,65 ± 1,12
	4-й	3,53 ± 1,44	3,56 ± 0,85
	p ₁₋₄	p = 0,036	p = 0,002

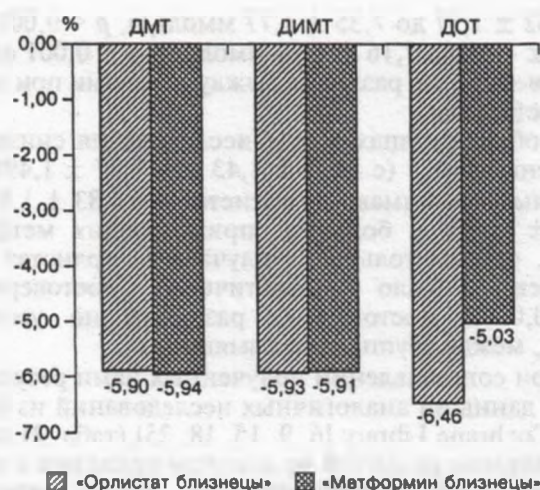


Рис. 2. ДМТ, ДИМТ, ДОТ в % от 1-го визита.

Сравнительный анализ сердечно-сосудистых показателей. Вероятно, в результате снижения МТ у больных СД 2-го типа произошло статистически достоверное снижение систолического АД (САД) в обеих группах: с 139,81 ± 16,34 до 131,04 ± 13,75 мм рт. ст. в группе пациентов, принимавших орлистат (p < 0,05), и с 137,60 ± 20,26 до 127,62 ± 11,36 мм рт. ст. в группе больных, принимавших метформин (p < 0,05). Диастолическое АД (ДАД) также снизилось в обеих группах: с 87,69 ± 9,19 до 81,87 ± 9,19 мм рт. ст. у лечившихся орлистатом и с 82,00 ± 11,27 до 78,57 ± 8,08 мм рт. ст. у принимавших метформин, однако только в 1-м случае оно было статистически достоверно (p < 0,05). Существенных различий в уровнях САД и ДАД между группами в ходе исследования не выявлено. Таким образом, орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на снижение уровней САД и ДАД у обследованных нами больных СД 2-го типа.

При анализе показателей липидного обмена в обеих группах выявлено достоверное снижение уровней ОХС и ЛПНП; но изменения уровней ТГ и ЛПВП статистически оказались недостоверными. При этом достоверной разницы между группами по показателям липидного обмена не выявлено (табл. 4). Таким образом, как орлистат, так и метформин в одинаковой степени изменяют показатели липидного обмена при СД 2-го типа.

Метод близнецов. При дальнейшем анализе для исключения влияния ДИМТ на показатели углеводного и жирового обмена методом близнецов были подобраны по 12 больных из каждой группы со сходными изменениями ИМТ. В результате получены подгруппы больных, сравнимых по возрасту, полу, длительности СД, ИМТ и динамике изменения всех антропометрических показателей (подгруппы "орлистат близнецы" и "метформин близнецы" (рис. 2).

В ходе исследования в подгруппе "метформин близнецы" (в отличие от подгруппы "орлистат близнецы") отмечено достоверное снижение уровня ГН (p < 0,05), причем на 2-м визите разница в этих показателях была статистически достоверна

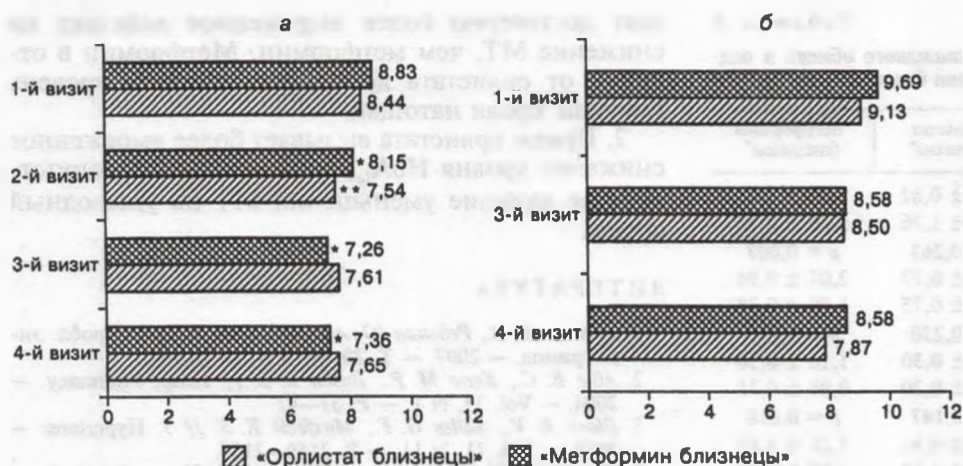


Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена в подгруппах "орлистат близнецы" и "метформин близнецы".

а — уровень глюкозы натощак ммоль/л; б — уровень HbA_{1c}, %. * — $p < 0,05$ внутри подгрупп по отношению к 1-му визиту; ** — $p < 0,05$ между подгруппами.

между подгруппами ($p < 0,05$). При сравнении динамики уровня глюкозы крови натощак (в процентах от исходного визита) выявлена тенденция к большему снижению этого показателя в подгруппе "метформин близнецы" ($-16,47 \pm 12,87\%$ по сравнению с $-7,28 \pm 21,23\%$ в подгруппе "орлистат близнецы"), хотя достоверная разница между подгруппами при этом отсутствовала ($p = 0,705$). Таким образом, метформин, снижая ночную гиперпродукцию глюкозы печенью, оказывает более выраженное влияние на уровень глюкозы крови натощак (рис. 3), когда исключается влияние снижения МТ на фоне лечения.

Вместе с тем достоверных различий в уровне HbA_{1c} между подгруппами не выявлено (см. рис. 3). Анализ динамики уровня HbA_{1c} (в процентах от исходного визита) показал, что его снижение более выражено в подгруппе "орлистат близнецы" ($-11,74 \pm 21,10\%$ по сравнению с $-8,67 \pm 21,27\%$ в подгруппе "метформин близнецы"), хотя достоверная разница между подгруппами также отсутствовала ($p = 0,705$). Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами может быть объяснено малым количеством пациентов в данных подгруппах.

В обеих подгруппах в конце исследования произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня глюкозы крови во всех точках в ходе ПТТГ (0, 1 и 2 ч после нагрузки) и общих площадей под кривой гликемии (с $1703,50 \pm 311,83$ до $1555,50 \pm 311,57$ ммоль/л · мин, $p = 0,029$ в подгруппе "орлистат близнецы" и с $1857,75 \pm 358,17$ до $1661,00 \pm 364,51$ ммоль/л · мин, $p = 0,016$, в подгруппе "метформин близнецы"), однако статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

При анализе абсолютных площадей S1 и S2 отмечено снижение площади S1 (в подгруппе "орлистат близнецы" с $690,50 \pm 163,54$ до $637,50 \pm 153,56$ ммоль/л · мин, $p = 0,345$, в подгруппе "метформин близнецы" с $795,75 \pm 218,57$ до $778,00 \pm 222,52$ ммоль/л · мин, $p = 0,625$) и достоверное снижение показателя S2, отражающего превыше-

ние гликемии над верхней границей нормы гликемии натощак в ходе ПТТГ в обеих подгруппах (в подгруппе "орлистат близнецы" с $1031,50 \pm 311,83$ до $833,50 \pm 311,57$ ммоль/л · мин, $p = 0,029$, в подгруппе "метформин близнецы" с $1185,75 \pm 358,17$ до $989,00 \pm 364,51$ ммоль/л · мин, $p = 0,016$), при этом достоверных различий между подгруппами не выявлено.

При анализе относительных площадей в ходе исследования в подгруппе "метформин близнецы" отмечено достоверное повышение показателя OS_{1/2}, отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей

ГН, в постпрандиальную гликемию, превышающую $5,6$ ммоль/л (с $69,00 \pm 11,97$ до $82,85 \pm 18,86\%$, $p = 0,001$), и достоверное снижение показателя OS_{2/5}, отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию $5,6$ ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (с $62,55 \pm 7,42$ до $57,72 \pm 9,21\%$, $p = 0,003$). В подгруппе "орлистат близнецы" произошло достоверное снижение показателя OS_{2/5} (с $59,18 \pm 8,29$ до $55,18 \pm 9,09\%$, $p = 0,021$). Достоверных различий между подгруппами в относительных показателях площадей в ходе исследования не выявлено.

Уровень ИРИ в ПТТГ не менялся в процессе исследования в каждой отдельной подгруппе. При этом различия в уровне ИРИ между подгруппами во всех точках отсутствовали. Таким образом, динамика уровня ИРИ в ходе ПТТГ была одинаковой в обеих подгруппах как в начале, так и в конце исследования.

На фоне лечения метформином выявлено более значимое снижение индекса ИР-НОМА (с $6,71 \pm 5,61$ до $3,78 \pm 3,10$, $p = 0,070$) по сравнению с орлистатом ($6,03 \pm 2,85$ до $5,02 \pm 3,54$ ($p = 0,210$)), однако существенных различий в значениях ИР-НОМА между подгруппами ни в начале ($p = 0,705$), ни в конце ($p = 0,257$) исследования не было.

В результате уменьшения МТ произошло снижение САД (в подгруппе "метформин близнецы" с $140,42 \pm 16,02$ до $127,08 \pm 9,16$ мм рт. ст., $p = 0,007$; в подгруппе "орлистат близнецы" с $141,25 \pm 16,67$ до $132,50 \pm 16,03$ мм рт. ст., $p = 0,165$) и ДАД (в подгруппе "метформин близнецы" с $85,00 \pm 10,44$ до $78,75 \pm 5,69$ мм рт. ст., $p = 0,091$, в подгруппе "орлистат близнецы" с $85,83 \pm 8,75$ до $81,67 \pm 8,88$ мм рт. ст., $p = 0,262$). Существенных различий в уровнях САД ($p = 0,655$) и ДАД ($p = 0,655$) между подгруппами в конце исследования не выявлено.

При анализе показателей липидного обмена в подгруппе "метформин близнецы" выявлено достоверное снижение уровня холестерина в ходе ис-

Таблица 5

Лабораторные показатели (в ммоль/л) липидного обмена в подгруппах "орлистат близнецы" и "метформин близнецы" по визитам

Показатель	Визит	"Орлистат близнецы"	"Метформин близнецы"
ОХС	1-й	6,29 ± 0,82	7,23 ± 1,41
	4-й	5,63 ± 1,76	5,46 ± 0,77
	p_{1-4}	$p = 0,263$	$p = 0,007$
ТГ	1-й	1,91 ± 0,77	2,07 ± 0,94
	4-й	1,65 ± 0,75	1,79 ± 0,28
	p_{1-4}	$p = 0,230$	$p = 0,273$
ЛПВП	1-й	1,03 ± 0,30	1,16 ± 0,30
	4-й	0,93 ± 0,20	0,98 ± 0,31
	p_{1-4}	$p = 0,147$	$p = 0,018$
ЛПНП	1-й	4,55 ± 0,91	5,21 ± 1,15
	4-й	3,95 ± 1,72	3,67 ± 0,75
	p_{1-4}	$p = 0,491$	$p = 0,009$

следования отмечалось некоторое снижение ЛПВП, однако их уровень сохранялся в пределах нормальных значений. Достоверной разницы между подгруппами терапии по показателям липидного обмена не выявлено (табл. 5). Таким образом, как орлистат, так и метформин одинаково улучшают показатели липидного обмена при СД 2-го типа.

При одинаковой потере МТ в обеих подгруппах выявляется отчетливая разница во влиянии орлистата и метформина на углеводный обмен. Метформин подавляет гиперпродукцию глюкозы печенью, в результате чего достоверно снижается уровень глюкозы крови натощак. Орлистат также приводит к улучшению углеводного обмена, скорее всего связанного с улучшением уровня гликемии в течение дня. Можно предположить, что орлистат, препятствуя всасыванию липидов, ведет к их избыточному накоплению в кишечнике, что, с одной стороны, может уменьшать всасывание углеводов, а с другой стороны, ускорять пассаж пищевого комка по кишечнику, что также снижает всасывание углеводов. Влияние исследуемых препаратов на липидный обмен также несколько отличается. Метформин снижает уровни ХС и ЛПНП за счет снижения уровня глюкозы крови, МТ и, возможно, собственного антиатерогенного действия. Орлистат же, препятствуя всасыванию жиров в кишечнике, также улучшает липидный обмен.

Выводы

1. У больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на углеводный и липидный обмен, АД. При этом орлистат оказы-

вает достоверно более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. Метформин в отличие от орлистата достоверно снижает уровень глюкозы крови натощак.

2. Прием орлистата вызывает более выраженное снижение уровня HbA_{1c} , если исключить сопутствующее влияние уменьшения МТ на углеводный обмен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2007. — Т. 20, № 1. — С. 10–18.
2. Allie E. C., Kane M. P., Busch R. S. // Hosp. Pharmacy. — 2004. — Vol. 39, N 1. — P. 37–42.
3. Bloch K. V., Salles G. F., Muxfeldt E. S. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 2159–2165.
4. Bonnici F. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 1692.
5. Chiasson J. L., Nadeau L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 989–994.
6. The Cochrane Library 2006, Issue 1, <http://www.thecochranelibrary.com>
7. DeFronzo R. A., Goodman A. M. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 9. — P. 541–549.
8. Goldstein B. J., Pans M., Rubin C. J. // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 890–903.
9. Halpern A. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 2. — P. A437.
10. Hanefeld M., Sachse G. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — Vol. 4. — P. 415–423.
11. Hermann L. F., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 10. — P. 1100–1109.
12. Hoffmann J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 6. — P. 483–490.
13. Hollander P. A., Elbein S. C., Hirsch I. B. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 8. — P. 1288–1294.
14. Inzucchi S. E., Maggs D. G., Spollett G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 13. — P. 867–872.
15. Kelley D. E., Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1033–1041.
16. Kelley D. E., Kuller L. H., McKolanis T. M. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 33–40.
17. Lindgarde F. // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 248, N 3. — P. 245–254.
18. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
19. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons. 2006.
20. Milles J. M., Leiter L., Hollander P. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1123–1128.
21. Pavo I., Jermendy G., Varkonyi T. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 4. — P. 1637–1645.
22. Tamez Perez H. E., de Gomez Ossio M. D., Ibarra Martinez I. B. // Med. Interna de Mexico. — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 272–275.
23. Teupe B., Bergis K. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17. — P. 213–217.
24. Turner R. C., Holman R. R., Stratton I. M. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9131. — P. 854–865.
25. Wang Y., Liu C., Liu Y. // Chinese J. New Drugs. — 2003. — Vol. 22, N 11. — P. 651–653.

Поступила 01.02.07