

M. Ziyreka, S. Kahramana, E. Ozdemirb, A. Doganb

Монотерапія метформіном значно зменшує товщину епікардіальної жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу

Порушення балансу між про- та протизапальними цитокинами, які виділяє вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), призводить до патогенезу деяких серцево-судинних і метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності (ІР). Епікардіальна жирова тканина (ЕЖТ) є різновидом ВЖТ, але в основному вона зосереджена вздовж коронарних артерій. У різних дослідженнях було продемонстровано позитивну кореляцію ЕЖТ із серцево-судинними захворюваннями. Через високу поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу в усьому світі його профілактика та лікування стали серйозною проблемою національних систем охорони здоров'я. Найчастіше в терапії цього захворювання використовують метформін, який позитивно впливає на ВЖТ і масу тіла. З огляду на здатність метформіну зменшувати масу ВЖТ, у цьому проспективному дослідженні була проаналізована можлива сприятлива дія метформіну на масу ЕЖТ, що є складовою ВЖТ, і індекс маси тіла (ІМТ).

ВЖТ анатомічно розташована навколо певних органів і вважається ендокринним органом, який виділяє різні адипокіни, що впливають як на прилегли, так і на віддалені тканини. Як уже зазначалося, дисбаланс між про- та протизапальними адипокінами, що їх виділяє ВЖТ, спричиняє розвиток патогенезу серцево-судинних і метаболічних порушень, у тому числі ІР [1]. На відміну від клітин підшкірної жирової основи вісцеральні адипоцити характеризуються зниженою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну і підвищеною – до ліполітичної дії катехоламінів. Це призводить до активізації ліполізу вісцерального жиру і надходження великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім – у системний кровообіг. Висока концентрація жирних кислот у портальній вені порушує функцію печінки і веде до розвитку гіперліпемії, гіперінсулінемії і дисліпідемії. Тривала циркуляція ВЖК стає причиною розвитку ІР у скелетних м'язях та ендотелії судин, зумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, погіршує опосередковану інсуліном вазодилатацію.

ЕЖТ в основному розміщена в атріовентрикулярних і міжшлуночковій борознах, уздовж основних гілок вінцевих артерій, меншою мірою навколо передсердь, над вільною стінкою правого і над вершиною лівого шлуночка (ПШ, ЛШ відповідно) [2].

З'являється все більше доказів, що біоактивні молекули, які виділяються ЕЖТ, можуть безпосередньо впливати на товщину інтими і регулювати вазомоторну функцію [3], що має пряму асоціацію з коронарним атеросклерозом (АС) [4]. З огляду на передбачуваний проатерогенний ефект ЕЖТ, кілька клінічних випробувань продемонстрували позитивну кореляцію між товщиною ЕЖТ і коронарним АС [5-7]. Хоча точний механізм дії метформіну досі невідомий, препарат вважається золотим стандартом у лікуванні хворих на ЦД 2 типу [8]. Крім ефекту зниження рівня глюкози метформін сприятливо впливає на масу тіла, передусім завдяки зниженню ВЖТ [9]. В описаному дослідженні проаналізували вплив метформіну на товщину ЕЖТ та зниження ІМТ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Методи Популяційне дослідження

У цьому проспективному обсерваційному дослідженні було обстежено пацієнтів, які поступили в амбулаторію внутрішніх хвороб у період із 1 вересня 2015 по 31 травня 2016 року. Хворі з ІМТ <20 та >35 кг/м² або з незадовільними результатами ехокардіографії (ЕхоКГ) були виключені з дослідження. Усього було відібрано 47 пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, яким була призначена монотерапія метформіном. Клініко-демографічні особливості учасників було зафіксовано. Усіх пацієнтів було поінформовано про дослідження, усі вони надали письмову згоду. Дослідження отримало схвалення місцевого комітету з етики.

Протокол дослідження

Перед початком монотерапії метформіном у всіх учасників було зафіксовано ІМТ (ІМТ₀) та проведено трансторакальну ЕхоКГ (для оцінки товщини ЕЖТ – ЕЖТ₀). Усім учасникам призначено метформін у дозі 1000 мг двічі на день. Через 3 міс лікування проведено перерахунок ІМТ (ІМТ₃), а трансторакальну ЕхоКГ проведено повторно для вимірювання товщини ЕЖТ (ЕЖТ₃). Отримані дані статистично проаналізовані.

Вимірювання товщини ЕЖТ

У всіх пацієнтів, яким проводили детальну двовимірну (2D), М-режим, доплерографію та тканинну доплерографічну трансторакальну ЕхоКГ, використовували стандартні методики до початку монотерапії метформіном та після трьох місяців лікування. ЕхоКГ виконали два досвідчені кардіологи, клінічні та демографічні дані суб'єкта їм були невідомі. Кожному учаснику було проведено 2D-керувану трансторакальну ЕхоКГ у М-режимі, застосовуючи доступне в продажу обладнання (Aplio 500, Toshiba, Irvine, Каліфорнія, США).

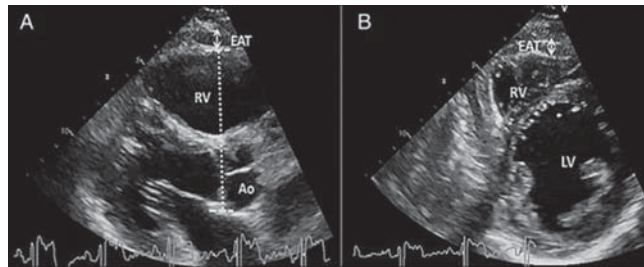


Рис. 1. Вимірювання товщини ЕЖТ: А – парастернальний доступ по довгій осі; В – парастернальний доступ по короткій осі (Ao – аорта; EAT – ЕЖТ; LV – ЛШ; RV – ПШ)

Стандартні парастернальні та апікальні проекції були отримані в лівому бічному положенні. ЕЖТ візуалізували як вільний простір між зовнішньою стінкою міокарда та вісцеральним шаром перикарда (рис. 1).

Товщину ЕЖТ вимірювали перпендикулярно по вільній стінці ПШ протягом трьох серцевих циклів у кінці діастолі. Парастернальні обстеження по довгій і короткій осі забезпечили найбільш точне вимірювання ЕЖТ у ПШ, з оптимальною орієнтацією курсора променя в кожному обстеженні. Максимальну товщину ЕЖТ вимірювали в точці по вільній стінці ПШ уздовж середньої лінії ультразвукового променя, перпендикулярної до аортального кільця, що використовується як анатомічний орієнтир для цього виду. За середньшлуночковим парастернальним доступом по короткій осі максимальну товщину ЕЖТ визначали по вільній стінці ПШ уздовж середньої лінії ультразвукового променя, перпендикулярно до шлуночкової перегородки по середній хорді та верхівці папілярного м'яза, як анатомічні орієнтири. Проаналізовано середні значення трьох серцевих циклів у кожному ехокардіографічному обстеженні.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SPSS, версія 16.0 (IBM, Chicago, IL). Дані були виражені у вигляді середнього ± стандартного відхилення для безперервних та у вигляді підрахунків та відсотків – для категоричних змінних. Тест Стьюдента використовували для порівняння безперервних, тоді як тести χ^2 і Фішера – категоричних змінних.

Кореляції безперервних змінних оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Значення 0-0,3 вказували на слабку, 0,3-0,7 – проміжну, а 0,7-1,0 – сильну кореляцію. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Крім семи пацієнтів, виключених з експерименту через непереносимість метформіну протягом періоду спостереження, було проаналізовано дані 40 осіб. Серед учасників дослідження 23 (57,5%) були чоловіки, середній вік становив $48,6 \pm 1,99$ року. Артеріальну гіпертензію мали 14 (35%) пацієнтів, 12 (30%) – гіперліпідемію, 13 (32,5%) – курили. Середнє значення рівня глюкози в крові натще становило $280,38 \pm 14,88$ мг/дл до початку монотерапії метформіном, після 3-місячної терапії ці показники знизилися до $129,01 \pm 17,00$ мг/дл. Суттєво також за цей період зменшилася товщина ЕЖТ (ЕЖТ₀ – $5,07 \pm 1,33$ мм проти ЕЖТ₃ – $4,76 \pm 1,32$ мм; $p < 0,001$) (рис. 2А).

Крім того, після 3 міс монотерапії метформіном знизився ІМТ ($28,27 \pm 2,71$ кг/м² проти $27,29 \pm 2,10$ кг/м²; $p < 0,0001$) (рис. 2В).

Після завершення дослідження науковці проаналізували кореляцію між зниженням ЕЖТ (сформульовано як ЕЖТ₀-ЕЖТ₃) та середнім рівнем глюкози в крові натще до початку монотерапії метформіном та ІМТ₀. Було встановлено статистично незначущу позитивну кореляцію між зниженням ЕЖТ та середнім рівнем глюкози натще до початку терапії ($r=0,19$; $p=0,056$) та ІМТ₀ ($r=0,17$; $p=0,053$).

Обговорення

У цьому дослідженні виявлено, що монотерапія метформіном суттєво зменшує товщину ЕЖТ та знижує ІМТ вже на 3-му міс лікування.

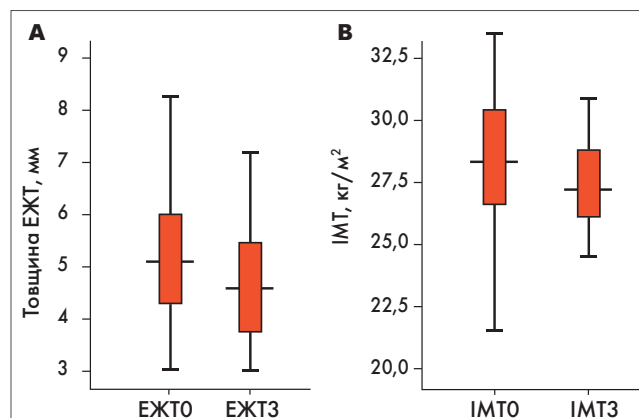


Рис. 2. Вплив монотерапії метформіном:

А – на товщину ЕЖТ (ЕЖТ₀ – товщина ЕЖТ до початку лікування; ЕЖТ₃ – товщина ЕЖТ після 3 міс лікування); В – на зниження ІМТ (ІМТ₀ – ІМТ до початку лікування; ІМТ₃ – ІМТ після 3 міс лікування)

Було проведено чимало досліджень із визначення впливу ЕЖТ на серцево-судинні захворювання через її життєво важливу ендокринну функцію та близьке анатомічне розташування поряд із коронарними артеріями. Махабаді та співавтори показали наявність зв'язку між серцево-судинними факторами ризику, інфарктом міокарда та товщиною ЕЖТ [10], Кавальканте та співавтори виявили очевидну асоціацію між субклінічним коронарним АС, метаболічним синдромом, діастолічною дисфункцією та товщиною ЕЖТ [11]. У нещодавно опублікованому дослідженні Ебезіда та співавтори також зроблено висновок, що більший об'єм ЕЖТ пов'язаний із більшою кальцифікацією коронарної артерії [12], а Ву та співавтори показали, що товщина ЕЖТ позитивно корелює з обструктивною ІХС [13].

Хоча точний механізм дії невідомий, для пояснення цього зв'язку було висунуто кілька гіпотез. ЕЖТ – це метаболічно активний склад жиру, багатий на прозапальні та проатерогенні цитокини, зокрема інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α) [14]. У недавньому дослідженні Vrselja та співавтори виявили, що рівень ФНП- α був вищим у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) (15) Крім того, Eiras і співавтори зазначили, що ступінь ІХС пов'язаний з експресією мРНК ІЛ-6 в ЕЖТ [16].

ЕЖТ має таке ж ембріологічне походження, що й мезентеріальний і сальниковий жир [17, 18]. Усі вони тісно охоплюють внутрішні органи, і фасціальний бар'єр між ними відсутній [19]. Це наводить на думку, що ЕЖТ може мати ендокринний і паракринний вплив на сусідню коронарну стінку артерії, що з часом призводить до розвитку атеросклеротичної бляшки [20-22]. Ці дані наголошують потенційну роль збільшення товщини ЕЖТ у розвитку АС. Отже, можна стверджувати, що зниження ЕЖТ прямо корелює з виробленням меншої кількості прозапальних і проатерогенних цитокинів і меншою ймовірністю розвитку АС.

Сьогодні метформін рекомендований як препарат першої лінії для використання в якості монопрепарату в лікуванні хворих на ЦД 2 типу. Вважається, що це впливає на певні аспекти метаболізму організму, оскільки метформін пригнічує печінковий глюконеогенез, збільшує периферичне поглинання глюкози й знижує потребу в інсуліні [8]. Вплив метформіну на масу тіла та ВЖТ вивчався в численних наукових експериментах. У недавньому дослідженні Alfaras та співавтори продемонстрували на мишах здатність метформіну знижувати вагу протягом перших тижнів лікування, не впливаючи на споживання їжі та енерговитрати [23]. Яновський та співавтори показали, що метформін значуще знижував масу тіла в дітей з ІР [24], тоді як Tokubuchi та співавтори виявили, що лікування метформіном сприяє суттєвому зменшенню вісцеральної жирової маси, імовірно, через потенційне перенесення паливного ресурсу в окислення жиру та регуляцію термогенезу. [25]. Незважаючи на численні дослідження впливу метформіну на масу тіла та ВЖТ, дані про його вплив на ЕЖТ відсутні. В описаному дослідженні показано, що метформін значуще впливає на зменшення ІМТ та товщини ЕЖТ. Магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія (КТ) – це золотий стандарт методики кількісного визначення обсягу ЕЖТ. Через складність стандартизації локалізації місця вимірювання референтні значення для ЕЖТ, оцінені за допомогою КТ, є невизначеними [26]. Iacobellis та співавтори першими дійшли висновку, що трансторакальна ЕхоКГ може бути простим та надійним методом візуалізації для прогнозування ЕЖТ.

Отже, вимірювання ЕЖТ за допомогою трансторакальної ЕхоКГ є практичним, економічно ефективним, безпечним, швидким та добре співвідноситься з методами золотого стандарту [29].

Вивчення обмежень

Оскільки це перше дослідження впливу метформіну на товщину ЕЖТ, воно має деякі обмеження, основними з яких є порівняно невеликий розмір вибірки і відсутність даних про маркери запалення. Через фінансові обмеження ми не змогли проаналізувати можливі наслідки запалення на результати. Мають бути розроблені більш масштабні та докладні дослідження з метою уточнення механізмів, що лежать в основі сприятливого впливу метформіну на товщину ЕЖТ і зниження ІМТ.

Заключення

Результати згаданого дослідження вперше в літературі демонструють, що метформін значуще знижує товщину ЕЖТ у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу. Оскільки обсяг ЕЖТ тісно асоційований з АС, можна зробити висновок, що ЕЖТ є модифікуючим фактором ризику АС і що метформін може суттєво знизити частоту випадків коронарного АС. У метформіну є всі підстави стати ацетилсаліциловою кислотою XXI століття. Для підтвердження цих результатів необхідні подальші, але більш масштабні, дослідження.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ziyreka M., Kahramana S., Ozdemirb E., Doganb A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. <https://doi.org/10.1016/j.jepc.2018.08.010>

Переклад з англ. Юлії Золотухіної

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® ХК

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® ХК: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® ХК: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® ХК: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р.п. МОЗ України. Глюкофаж®: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/ Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/ Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В.Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber Aj. Et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K.et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2):515– 29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р.п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**