

## Новое в лечении сахарного диабета 2 типа с ожирением

С. В. Яргин

В последнее время в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа имели место инновации [1, 2]. Консенсус Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 2018 г. по-прежнему рекомендовал метформин как препарат первой линии, но расширил показания к использованию агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) [2]. Среди эффектов метформина отмечалось снижение аппетита и массы тела, благоприятное воздействие на спектр липидов крови [4, 5]. Не все исследования подтверждают снижение массы тела при длительном приеме метформина; препарат часто классифицируют как нейтральный в отношении набора веса. Прием метформина сопровождается у 20–30% пациентов желудочно-кишечными нежелательными реакциями, такими как тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт или боли; примерно у 5% больных эти симптомы достигают значительной степени выраженности, что ведет к прекращению приема метформина [3–6]. Новые препараты метформина пролонгированного действия переносятся лучше [7]. При наличии противопоказаний назначают другие лекарственные средства. Если монотерапия не достигает целевых уровней гликемии, возникают показания к комбинированной терапии; предложены соответствующие алгоритмы [1, 8, 9]. Остановимся на тех препаратах, прием которых не ассоциирован с увеличением массы тела.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и АР ГПП-1 относят к препаратам инкретинового ряда. Ингибиторы ДПП-4 тормозят деградацию ГПП-1, который стимулирует секрецию инсулина и подавляет синтез глюкагона. Препараты этой группы можно использовать для монотерапии вместо метформина. Гипогликемический эффект АР ГПП-1 более выражен по сравнению с ингибиторами ДПП-4. Помимо стимуляции секреции инсулина, АР ГПП-1 замедляют эвакуацию желудочного содержимого и уменьшают аппетит [2]. Скорее всего, именно с этим механизмом связано снижение массы тела. Среди нежелательных эффектов отмечают тошноту, отрыжку и метеоризм. Имеются экспериментальные данные о пролиферации бета-клеток и снижении их апоптоза под действием ингибиторов ДПП-4 и АР ГПП-1, но прямые доказательства подобного эффекта у человека отсутствуют [10, 11]. В то же время не исключается истощение бета-клеток в результате длительной стимуляции АР ГПП-1 [12]. Недостатками препаратов последней группы являются подкожное введение, а также высокая стоимость. Проходит испытания препарат семаглутид для перорального применения [13]. Комбинация метформина с АР ГПП-1 эффективна, ее использование сопровождается низким риском гипогликемии и способствует уменьшению массы тела.

Ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины) тормозят почечную реабсорбцию глюкозы. Усиление глюкозурии и натрийуреза сопровождается мягким диуретическим действием по осмотическому механизму, что ведет к снижению артериального давления, оказывая кардио- и нефропротективное действие помимо гипогликемического эффекта [14]. Ввиду инсулиннезависимого механизма действия ингибиторы НГЛТ-2 можно комбинировать с другими противодиабетическими препаратами и инсулином. Отмечен благоприятный эффект комбинации ингибиторов НГЛТ-2 с АР ГПП-1 при СД 2 типа с ожирением, в т. ч. в условиях инсулинорезистентности [15, 16]. Следует отметить кетогенный эффект ингибиторов НГЛТ-2 вследствие переключения с углеводов на жиры как источник энергии [16]. Подобное действие оказывает также низкоуглеводная высокожировая диета (НВД), которую при содержании углеводов < 50 г/сут называют кетогенной [17]. Под действием НВД снижаются уровни глюкозы и инсулина крови, усиливается катаболизм гликогена и жировых депо. При этом образуются кетоновые тела, которые утилизируются тканями. Сообщалось о благоприятных метаболических сдвигах и снижении массы тела под действием НВД при ожирении также при наличии гиперинсулинемии и СД 2 типа. Долговременные эффекты НВД изучены недостаточно [17]. Механизмы действия НВД и ингибиторов НГЛТ-2 отчасти аналогичны (ограничение биодоступности глюкозы); их сочетание может быть эффективным в целях снижения массы тела. При этом необходима осторожность ввиду риска зугликемического кетоацидоза, который в редких случаях развивается на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2, чаще при диабете 1 типа, в т. ч. после алкогольных эксцессов, хирургических операций и интеркуррентных заболеваний [16]. Злоупотребление алкоголем известно как самостоятельная причина этого осложнения. Отметим, что зугликемический кетоацидоз иногда диагностируют с запозданием [18, 19]. Ингибиторы НГЛТ-2 на фоне строгой НВД считают противопоказанными [20]. Следует отметить, что длительное соблюдение НВД затруднительно для пациентов. Теоретически сочетание НВД с ингибиторами НГЛТ-2 может служить достижению цели — катаболизма жировых депо — с меньшим дискомфортом. Очевидно, что подобная экспериментальная терапия должна проводиться под клинико-лабораторным наблюдением.

Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают риск развития сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений благодаря своему диуретическому действию со снижением артериального давления. Риск развития сердечной недостаточности повышен при лечении СД 2 типа различными сахароснижающими препаратами, в т. ч. тиазолидиндионами и, вероятно, также ингибиторами ДПП-4. Что касается АР ГПП-1, их положительное действие на сократимость левого желудочка, если таковое имеется, отличается умеренной

выраженностью и непостоянством [21]. По данным исследования LEADER, финансируемого фармацевтической промышленностью, частота нефатальных инфарктов миокарда и инсультов, а также госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже в группе больных, получавших лираглутид, по сравнению с группой плацебо; но различия были статистически недостоверными. Кроме того, в группе лираглутида частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность от всех причин были ниже, чем в группе плацебо [22]. В трайле ELIXA не выявлено достоверных различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений между группами больных СД 2 типа, недавно перенесших коронарное событие, получавшими ликсисенатид и плацебо [23]. Высказывались предположения, что АР ГПП-1 предохраняют от кардиоваскулярных осложнений посредством антиатерогенного и противовоспалительного эффектов, однако механизмы действия остаются малопонятными. На основании недавних исследований, в особенности EMPA-REG OUTCOME, предлагается модифицировать рекомендации по менеджменту СД 2 типа, а именно чаще и раньше назначать ингибиторы НГЛТ-2. Предполагается, что такой подход будет особенно результативным у больных с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией [24].

Глюкозурия при приеме ингибиторов НГЛТ-2 сопровождается повышенным риском генитальных инфекций: вульвовагинита, баланита и др. Сообщалось также о небольшом повышении риска инфекций мочевыводящих путей (ИМП), хотя ряд исследований не выявил статистически достоверного повышения риска ИМП в группах больных, принимавших ингибиторы НГЛТ-2 в сравнении с плацебо. Обычно эти инфекции выражены слабо или умеренно и успешно лечатся обычными средствами [25]. Складывается впечатление, что негативные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 иногда преувеличиваются с целью продвижения более дорогих препаратов. Например, «анализ национальных регистров двух стран показал, что прием ингибиторов НГЛТ-2 в сравнении с АР ГПП-1 связан с риском ампутаций нижних конечностей и диабетического кетоацидоза» [25]. Подобные утверждения производят впечатление, в т. ч. на больных, если они читают абстракт [25]. Число вышеназванных осложнений на 1000 человеко-лет по сравнению с контролем составило соответственно 2,7 против 1,1 и 1,3 против 0,6 [25]. Таким образом, частота ампутаций находилась в пределах обычных показателей для СД 2 типа: 1,5–5,0 на 1000 человеко-лет. Кетоацидоз обсуждался выше. Остается неясным, связан ли повышенный риск ампутаций со всеми ингибиторами НГЛТ-2 или с определенными препаратами. Имеющихся данных недостаточно, чтобы доказать причинно-следственную связь [26]. Ретроспективный метаанализ четырех баз данных не выявил повышенного риска ампутаций нижних конечностей среди больных СД 2 типа, принимавших ингибиторы НГЛТ-2, в частности канаглифлозин. Исследование EMPA-REG OUTCOME также не выявило повышенного риска ампутаций [27]. Предполагаемым механизмом, ведущим к ампутациям, является гиповолемия вследствие усиленного диуреза. Ранее сообщалось, что прием диуретиков сопровождается повышением риска ампутаций. Поэтому больные, принимающие ингибиторы НГЛТ-2, должны следить за достаточностью потребления жидкости. Прочие осложнения, связанные с диабетической стопой, наблюдались при приеме ингибиторов НГЛТ-2 достоверно реже, чем при приеме других противодиабетических препаратов, хотя уровень достоверности различий снизился после исключения больных, получавших препараты инсулина [26]. Важно отметить, что в исследовании [25] не выявлено ассоциации между приемом ингибиторов НГЛТ-2 и повышением риска таких осложнений, как выраженные ИМП, тромбозы, острый панкреатит и переломы костей.

Ингибитор кишечной альфа-глюкозидазы (акарбоза) тормозит переваривание углеводов в тонкой кишке, снижает постпрандиальную гипергликемию и, вторично, гиперинсулинемию. Сообщения о влиянии на массу тела противоречивы: по данным одного метаанализа такой эффект отсутствует, по данным другого — отмечается снижение массы тела, в особенности у больных СД 2 типа с ожирением [28]. В эксперименте акарбоза снижает вес животных. Акарбозу можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами [4]. Эффективность препарата пропорциональна содержанию в рационе сложных углеводов [1]. Соответственно, можно предложить его эпизодическое использование при погрешностях в диете с избыточным приемом углеводов. Побочным эффектом является метеоризм и другие кишечные симптомы. Упомянем также препарат для подкожных инъекций прамилинтид (агонист рецепторов амилина), который подавляет синтез глюкагона, замедляет опорожнение желудка, способствует ощущению сытости и уменьшению массы тела; отличается высокой ценой [2]. Не всегда ясно, в какой степени преимущества тех или иных препаратов оправдывают значительную разницу в цене. Этот вопрос, а также возможная гипертерпия связаны с темой качества научных доказательств и конфликта интересов [29]. В особенности отмечалась тенденция к гипертерпии СД 2 типа у пациентов старшего возраста [30]. Наконец, говоря о современных методах лечения больных СД с ожирением, нужно упомянуть бариатрическую (метаболическую) хирургию, которая ставит целью не только уменьшить вес пациента, но и добиться благоприятных метаболических эффектов. Решение о направлении на бариатрическую операцию должно приниматься многопрофильной командой специалистов с оценкой соотношения возможной пользы и риска. Перед получением информированного согласия пациенту должна быть предоставлена полная и объективная письменная информация о возможных положительных и отрицательных последствиях вмешательства, в т. ч. о необходимости пожизненного мониторинга [8, 9]. Детали данного метода выходят за рамки настоящего обзора.

## **Заключение**

При подборе медикаментозной терапии СД 2 типа с избыточной массой тела предпочтительны препараты, которые могут способствовать ее снижению [2]. Наряду с широко используемым метформинном следует назвать

следующие группы лекарственных средств. АР ГПП-1 стимулируют секрецию инсулина, замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит, способствуя уменьшению массы тела. Ингибиторы НГЛТ-2 тормозят почечную реабсорбцию глюкозы и натрия, снижают артериальное давление и способствуют уменьшению массы тела. Аналогичного влияния на вес можно ожидать от ингибиторов кишечной альфа-глюкозидазы (акарбоза), однако ее эффективность зависит от углеводного состава пищи. Важно отметить, что гипогликемический эффект препаратов двух последних групп (а также метформина) не связан со стимуляцией бета-клеток, секреторная функция которых может истощаться. Роль истощения секреторной функции бета-клеток в патогенезе СД 2 типа известна, в связи с чем желательно избегать избыточной стимуляции бета-клеток. Как отмечалось выше, истощение бета-клеток в результате длительной стимуляции АР ГПП-1 считается возможным [12]. Например, длительный прием лираглутида гуманизированными мышами (humanized mice) сопровождался прогрессирующим ухудшением гликемического контроля [31]. Необходимы дальнейшие исследования, свободные от конфликта интересов. Подводя итог обзору, следует подчеркнуть, что гиперинсулинемия — это патогенетический фактор, способствующий увеличению массы тела [1, 32]. С учетом изложенного выше, при прочих равных условиях имеют преимущество препараты, действие которых не связано со стимуляцией бета-клеток. Нужно также отметить, что осложнения диабета обусловлены не только гипергликемией, но и дислипидемией, артериальной гипертензией, гиподинамией, курением и другими факторами, что требует индивидуального подхода.

## Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (ред.) Эндокринология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2018 // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41 (Suppl. 1).
3. Pfeiffer A. F. H., Klein H. H. The treatment of type 2 diabetes // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. Vol. 111. P. 69–81.
4. Esquivel M. A., Lansang M. C. Optimizing diabetes treatment in the presence of obesity // *Cleve Clin J. Med.* 2017. Vol. 84 (7 Suppl 1). P. S22–S29.
5. Галстян Г. Р., Шестакова Е. А., Скляник И. А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения // *Сахарный диабет* 2017. № 4. С. 270–278.
6. McCreight L. J., Bailey C. J., Pearson E. R. Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. P. 426–435.
7. Fujita Y., Inagaki N. Metformin: New preparations and nonglycemic benefits // *Curr. Diab. Rep.* 2017. Vol. 17. P. 5.
8. Древаль А. В., Мисникова И. В., Старостина Е. Г. и др. Диабетологическая практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. 2017. № 1S. С. 1–121.
10. Garber A. J. Incretin effects on  $\beta$ -cell function, replication, and mass: the human perspective // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34 (Suppl. 2). P. S258–S263.
11. Talbot J., Joly E., Prentki M., Buteau J.  $\beta$ -Arrestin1-mediated recruitment of c-Src underlies the proliferative action of glucagon-like peptide-1 in pancreatic  $\beta$  INS832/13 cells // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 364. P. 65–70.
12. Van Raalte D. H., Verchere C. B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: beta-cell protection or exhaustion? // *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27. P. 442–445.
13. Davies M., Pieber T. R., Hartoft-Nielsen M. L., Hansen O. K. H., Jabbour S., Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2017. Vol. 318. P. 1460–1470.
14. Pham S. V., Chilton R. J. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's point of view // *Am. J. Cardiol.* 2017. Vol. 120. P. S53–S58.
15. Scheen A. J. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 10. P. 1383–1394.
16. Vallon V., Thomson S. C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. P. 215–225.
17. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate — high-fat diet recommendable? // *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57. P. 1301–1312.
18. Peters A. L., Buschur E. O., Buse J. B. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. P. 1687–1693.
19. Букатина Т. М., Казаков А. С., Вельц Н. Ю. и др. Кетоацидоз как непредвиденная нежелательная реакция ингибиторов SGLT2 // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016. № 4. С. 23–26.
20. Yabe D., Iwasaki M., Kuwata H. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. P. 739–743.
21. Scheen A. J. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes // *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43 (Suppl 1). P. 2S13–2S19.
22. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 311–322.

23. Pfeffer M. A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. P. 2247–2257.
24. Scheen A. J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors // Circ. Res. 2018. Vol. 122. P. 1439–1459.
25. Ueda P., Svanström H., Melbye M. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study // BMJ. 2018. Vol. 363. Article k4365.
26. Fadini G. P., Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. P. 680–681.
27. Ryan P. B., Buse J. B., Schuemie M. J. et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D) // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. P. 2585–2597.
28. Schnell O., Weng J., Sheu W. H. et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool // J. Diabetes Complications. 2016. Vol. 30. P. 628–637.
29. Jargin S. V. Drugs and dietary supplements with unproven effects in research and practice // J. Complement. Med. Res. 2019. Vol. 10. P. 27–37.
30. Makam A. N., Nguyen O. K. An evidence-based medicine approach to antihyperglycemic therapy in diabetes mellitus to overcome overtreatment // Circulation. 2017. Vol. 135. P. 180–195.
31. Abdulreda M. H., Rodriguez-Diaz R., Caicedo A., Berggren P. O. Liraglutide compromises pancreatic beta cell function in a humanized mouse model // Cell Metab. 2016. Vol. 23. P. 541–546.
32. Erion K. A., Corkey B. E. Hyperinsulinemia: a cause of obesity? // Curr. Obes. Rep. 2017. Vol. 6. P. 178–186.

---

**С. В. Яргин**, кандидат медицинских наук

**ФГАОУ ВО РУДН**, Москва

Контактная информация: [sjargin@mail.ru](mailto:sjargin@mail.ru).

Новое в лечении сахарного диабета 2 типа с ожирением/ С. В. Яргин

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 84-86

Теги: сахароснижающая терапия, избыточная масса тела, снижение аппетита.