

# Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения

© Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Е.А. Шестакова<sup>1,2</sup>, И.А. СклЯник<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются эпидемиями 21 века. Ожирение является одним из главных факторов риска развития СД2, поэтому часто можно диагностировать оба заболевания у одного пациента. Наличие у пациента обоих заболеваний создает трудности как для нормализации углеводного обмена, так и для достижения нормальной массы тела. Многие сахароснижающие препараты приводят к увеличению массы тела, что, в свою очередь, способствует нарастанию инсулинорезистентности и требует дальнейшей интенсификации сахароснижающей терапии.

В практической деятельности важно при назначении терапии найти баланс между оптимальной сахароснижающей активностью препарата и благоприятным профилем безопасности в отношении массы тела. В последние десятилетия появились новые классы препаратов для лечения СД2, не влияющие на массу тела или даже снижающие ее. Также арсенал терапии для лечения ожирения пополнился лекарственными средствами, сочетающими способность снижать массу тела и компенсировать углеводный обмен. В обзоре представлены данные о современной терапии ожирения и СД2 и варианты оптимальных терапевтических комбинаций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; ожирение; сахароснижающая терапия; препараты для лечения ожирения

## Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution?

© Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Ekaterina A. Shestakova<sup>1,2</sup>, Igor A. Sklyanik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes and obesity are two enormous epidemic diseases of the 21<sup>st</sup> century. Because obesity is a primary risk factor for type 2 diabetes development, patients with diabetes are frequently obese. This comorbidity makes it challenging for these patients to not only compensate diabetes but also bring their weight back to normal. Several anti-diabetic drugs cause weight gain, which augments insulin resistance, and thus demands anti-diabetic treatment intensification. For the treatment, it is crucial to find an anti-diabetic treatment drug that is efficient but does not cause weight gain. In the last few decades, new anti-diabetic drugs with minimal or decremending effects on the body weight have been introduced. New molecules appearing in the anti-obesity treatment are capable of not only reducing weight but also compensating diabetes. This study focuses on the current anti-obesity and anti-diabetic treatment and optimal combinations for treating comorbid patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; obesity; antidiabetic drugs; antiobesity drugs

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является современной медико-социальной проблемой вследствие широкой распространенности заболевания и высокой частоты смертности и инвалидизации по причине макро- и микрососудистых осложнений диабета. Число больных СД2 продолжает увеличиваться, достигнув уже 415 млн человек во всем мире [1]. Этому в немалой степени способствует вторая глобальная эпидемия — ожирение. По данным ВОЗ, четверть населения планеты страдает ожирением или имеет избыточную массу тела. Большинство пациентов с СД2 имеют ожирение и избыточную массу тела. Наличие висцерального ожирения способствует развитию и прогрессированию СД2, в также увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. С момента диагностики ожирение требует длительного лечения. Снижение массы тела на 5–10%

ассоциируется с улучшением гликемического контроля, а также со снижением факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — инсулинорезистентности, артериального давления, холестерина и триглицеридов, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции [2, 3, 4].

Несмотря на очевидную пользу снижения веса для пациентов с СД2, добиться клинически значимого снижения веса на долгосрочной основе довольно сложно. В исследовании Look AHEAD активное изменение образа жизни позволило достичь снижения веса на 8,6% в течение первого года наблюдения, что сопровождалось более значительным снижением уровня HbA<sub>1c</sub>, чем в группе контроля. Однако к моменту окончания исследования через 9,6 лет отмечалось ускользание эффекта [5]. Пациентам с СД2 сложнее снизить массу тела, чем пациен-

Таблица 1

Лечение ожирения и избыточной массы тела у пациентов с СД2 [2]

Терапия	ИМТ 25,0–26,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 27,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ ≥40,0 кг/м <sup>2</sup>
Изменение образа жизни	Показано при наличии коморбидных состояний/осложнений	Показано при наличии коморбидных состояний/осложнений	Показано	Показано	Показано
Фармакотерапия ожирения	Не показана	Показана при наличии коморбидных состояний/осложнений	Показана	Показана	Показана
Бариатрическая хирургия	Не показана	Не показана	Недостаточно данных за или против	Показана при наличии коморбидных состояний/осложнений	Показана

там без диабета, по ряду причин. В условиях имеющейся у большинства пациентов с СД2 инсулинорезистентности мышцы и печень не утилизируют глюкозу в необходимом количестве, гиперинсулинемия провоцирует синтез и депонирование триглицеридов, одновременно подавляется липолиз в адипоцитах, что в результате приводит к увеличению массы жировой ткани. Итогом компенсаторного ответа на гормональные и метаболические изменения, сопровождающие начальное снижение массы тела, является увеличение синтеза орексигенных гормонов, стимулирующих аппетит [6]. Еще одной причиной сложности контроля веса пациентами с СД2 является применение ряда сахароснижающих препаратов, прием которых ассоциирован с набором веса [7].

Исследование UKPDS показало, что после первоначального снижения веса на фоне диетотерапии последующее назначение препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулина приводило к набору веса [8]. Со времени исследования UKPDS появилось много новых данных о влиянии различных препаратов на массу тела, были разработаны антидиабетические препараты, не влияющие на массу тела или способствующие ее снижению у пациентов с СД2. В современных алгоритмах управления СД2 контроль массы тела является одной из первоочередных задач лечения пациентов с диабетом.

Существует три подхода, направленных на снижение массы тела: изменение образа жизни, фармакотерапия и бариатрическая хирургия (табл. 1). Выбор метода лечения зависит от ИМТ и сопутствующих коморбидных состояний и осложнений. Во всех случаях изменение образа жизни лежит в основе терапии.

## Изменение образа жизни в терапии СД2 и ожирения

Снижение массы тела на 5–10% от начальной с помощью активного изменения образа жизни уменьшает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ведет к отсрочке развития СД2 и снижает риски для здоровья, вызванные ожирением [3, 4, 9]. Финское исследование DPS (Diabetes Prevention Study) и американская программа профилактики диабета DPP (Diabetes Prevention Program) на нескольких этнических группах подтвердили, что интенсивная модификация образа

жизни, включающая мероприятия по снижению калорийности рациона и увеличению физической активности, сопровождающаяся уменьшением массы тела на 5% и более, снижает риск развития СД на 58% у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [10, 11].

При наличии СД2 клинически значимым считается снижение массы тела на 5% [12, 13]. Более значительное снижение веса вызывает более выраженное уменьшение кардиометаболического риска [14]. В клинических исследованиях с применением активного изменения образа жизни большинство пациентов с ожирением теряют 7–10% от начального веса в течение первого года [13]. Результаты по снижению веса в РКИ значительно превосходят результаты исследований в условиях реальной клинической практики [15].

Изменение образа жизни (соблюдение принципов правильного питания и выполнение рекомендаций по физической активности) является одним из способов терапии СД2. В нескольких небольших исследованиях пациентам с СД2 и ожирением удалось снизить уровень HbA<sub>1c</sub> до 6,5% на фоне только изменения образа жизни и низкокалорийной диеты, без фармакологического вмешательства [16]. Недавно опубликованное исследование показало, что сверхгипокалорийная диета (600–700 ккал/сут), соблюдаемая пациентами с СД2 в течение 8 нед, приводила к значимому снижению веса и развитию ремиссии СД2 (т.е. отмене сахароснижающих препаратов при нормогликемических показателях) у 40% участников исследования [17]. Речь идет, конечно, о категориях пациентов с впервые выявленным или недавно выявленным нарушением углеводного обмена с относительно сохранной секреторной функцией β-клеток.

В исследовании Look AHEAD была поставлена задача — оценить влияние интенсивного изменения образа жизни на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 и избыточной массой тела/ожирением. Различий в первичной конечной точке среди лиц с интенсивным и стандартным подходом к терапии ожирения не было, однако значимое снижение массы тела на 5% и чаще наблюдалось в группе интенсивного изменения образа жизни как через год, так и через 8 лет наблюдения (рис. 1). Динамика массы тела ≥5% позволяла уменьшить выраженность дислипидемии, улучшить показатели углеводного обмена и АД [18].

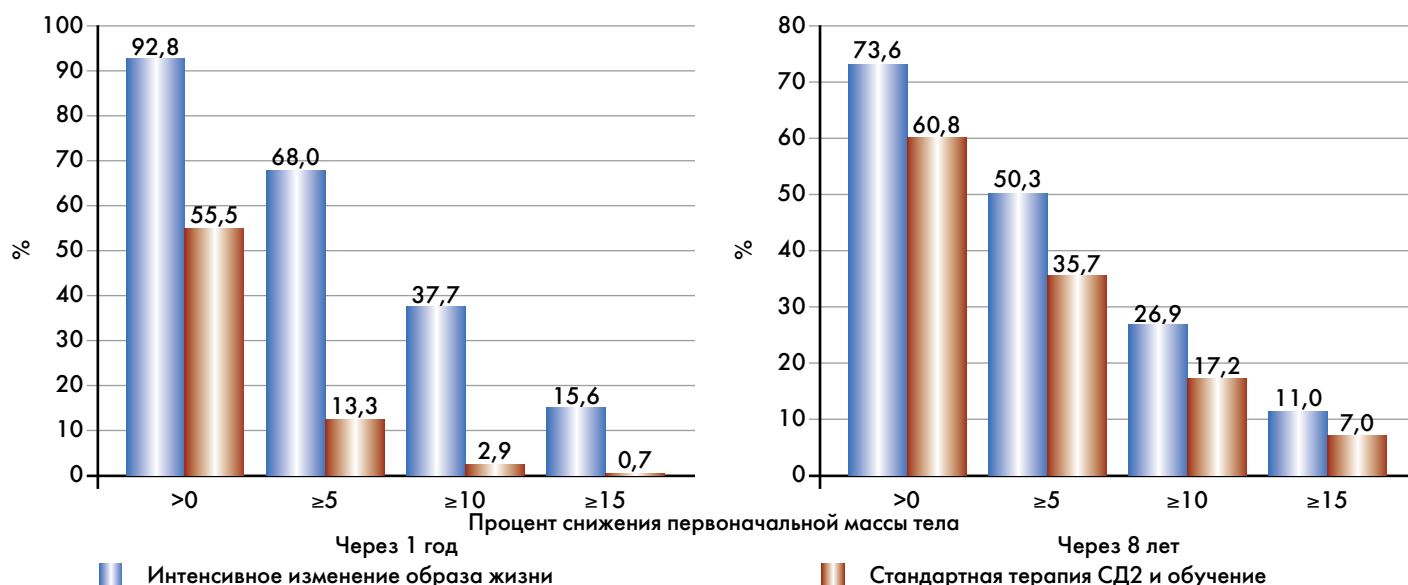


Рис. 1. Результаты исследования Look AHEAD (процент снижения массы тела через 1 и 8 лет наблюдения в группах интенсивного и стандартного подхода) [18].

Однако, несмотря на существенный эффект изменения образа жизни в отношении снижения массы тела и контроля гликемии, недостатком такого метода лечения является сложность долгосрочного поддержания достигнутых результатов. На фоне продолжающегося контроля образа жизни набор веса может быть замедлен, но не устранен. В большинстве исследований пациенты снижали вес на 4–10% в течение 4–6 мес, затем вес стабилизировался, выходя на плато, с постепенным набором веса в дальнейшем [7]. В исследовании Look AHEAD половина пациентов, у которых удалось добиться снижения веса на 5% от начального, через год интенсивного изменения образа жизни стали набирать вес и к 8-му году наблюдения многие пациенты вернули первоначальный вес.

Тем не менее, описаны и успешные исследования по удержанию эффекта изменения образа жизни. В 2014 г. были опубликованы результаты работы по оценке эффективности поведенческой программы похудения с участием больных СД2 с ожирением продолжительностью 12 нед, которая продемонстрировала возможность снижения массы тела в рамках программы интенсивных консультаций по коррекции образа жизни [19].

В Российской Федерации проводится программа по снижению массы тела «Жизнь легка». Ее отличие от других способов изменения образа жизни и коррекции массы тела заключается в том, что программа «Жизнь легка» уделяет равное внимание как здоровому снижению веса, так и борьбе с диабетом, в то время как большинство программ фокусируется на снижении веса как мере успеха. Изменения образа жизни пациентов с СД2 могут приводить к улучшению метаболизма углеводов и жиров, снижению уровня артериального давления, а также к снижению частоты госпитализаций и обращений за медицинской помощью. Образовательная часть программы направлена не только на обучение пациентов с СД, но также на интеграцию новых здоровых

привычек в систему поведения. Этому в значительной мере помогает мультидисциплинарный комплексный подход. Программа «Жизнь легка» объединяет усилия врачей разных специальностей: эндокринологов, диетологов, психологов и специалистов по лечебной физкультуре. Цель программы – долгосрочное снижение массы тела у пациентов с СД2 путем комплексного изменения образа жизни, предоставления пациентам четкой структурированной диеты, плана физических упражнений, групповой поведенческой психотерапии и группового обучения. Основная задача – продемонстрировать, что полноценные изменения образа жизни у пациентов с СД2 могут привести к клинически значимому снижению массы тела (≥5%) по сравнению с исходным уровнем за 12 мес наблюдения.

## Фармакотерапия СД2 и ожирения

При выборе терапии для лечения пациентов с СД2 сахароснижающий эффект должен оцениваться наравне с влиянием препаратов на массу тела. Все сахароснижающие препараты можно ранжировать относительно их влияния на вес следующим образом: вызывающие набор массы тела (инсулины, секретатоги, тиазолидиндионы), нейтральные (бигуаниды, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы  $\alpha$ -гликозидазы), и способствующие снижению массы тела (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2)) (рис. 2).

### Сахароснижающие препараты, вызывающие набор массы тела

Терапия **инсулином** способствует набору массы тела. Инсулин, как анаболический гормон, стимулирует синтез белка, гликогена и липидов и ингибирует липолиз и протеолиз, а также оказывает центральный эффект на регуляцию аппетита, но этот эффект может быть в раз-

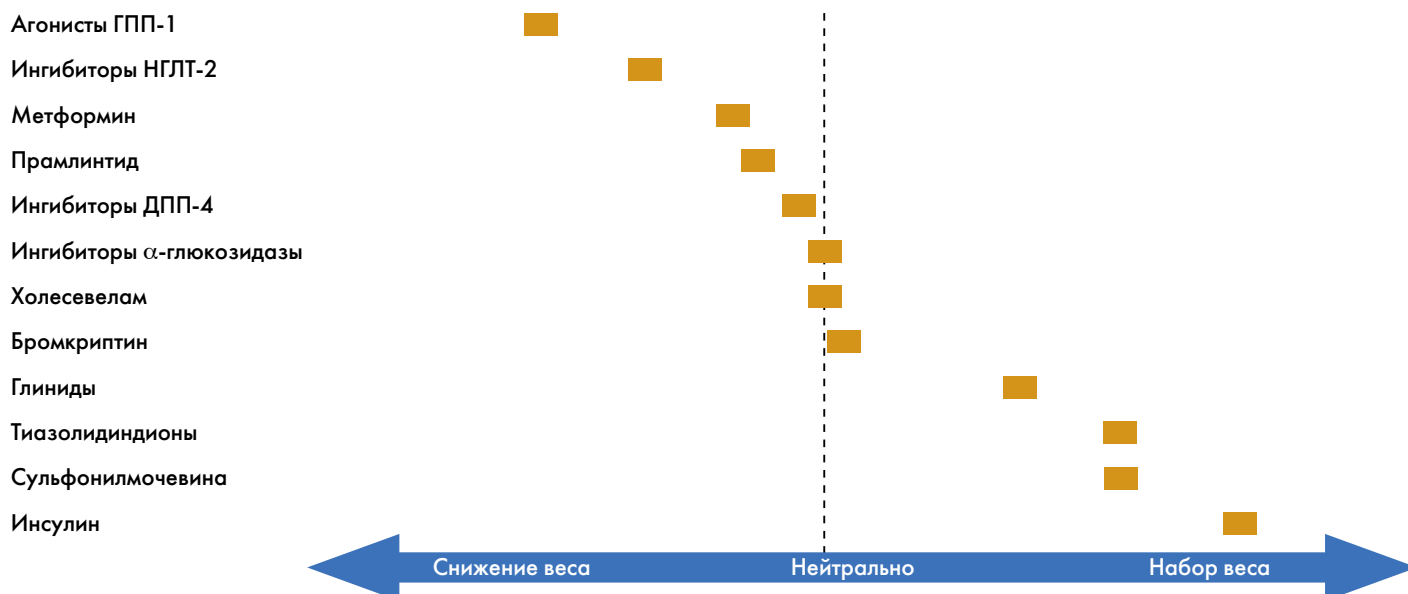


Рис. 2. Влияние сахароснижающих препаратов на массу тела [20].

ной степени выражен у пациентов с СД2. Инсулин-индуцированная гипогликемия также стимулирует аппетит, более того, пациенты часто переедают с целью предотвращения гипогликемий. Не все препараты инсулина имеют одинаковый эффект на массу тела вследствие разной частоты гипогликемий. В исследовании 4-Т оценивались гликемический контроль, частота гипогликемий и изменение веса на фоне 3 различных режимов инсулинотерапии у 708 пациентов, не достигших контроля на терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) [21]. Средний набор веса и частота гипогликемий были значительно меньше на фоне базального инсулина (3,6 кг) в сравнении с прандиальным (6,4 кг) и бифазным (5,7 кг).

Выраженность прибавки массы тела на фоне приема **инсулиновых секретогогов** (ПСМ, глинидов) пропорциональна частоте гипогликемий на фоне приема этих препаратов. В недавнем мета-анализе была проведена оценка набора веса на фоне приема различных ПСМ: глибурид 2,6 кг, глипизид 2,2 кг, глимепирид 2,1 кг, гликлазид 1,8 кг [22]. Меглитиниды — короткодействующие инсулиновые секретогоги, имеющие схожий с ПСМ механизм действия и профиль безопасности относительно гипогликемий и набора массы тела.

Инсулиновые сенситайзеры **тиазолидиндионы** (ТЗД) являются агонистами PPAR-γ рецепторов, усиливают чувствительность к инсулину мышечной и жировой тканей, увеличивая секрецию адипонектина в этих тканях. ТЗД стимулируют формирование мелких адипоцитов, которые обладают большей чувствительностью к инсулину, а также способствуют перераспределению жировой ткани в сторону увеличения подкожного жирового депо и уменьшения количества висцерального жира. Этот класс препаратов увеличивает общую жировую массу, а также способствует задержке жидкости, что приводит к значительному увеличению веса у пациентов с СД2. Среднее увеличение массы тела на фоне терапии росиглитазоном составило 4,8 кг в исследовании ADOPT

в сравнении со снижением веса на 2,9 кг на фоне приема метформина по окончании 4-летнего периода наблюдения [23]. Хотя и росиглитазон, и пиоглитазон обладают мощным сахароснижающим действием, но их прием сопряжен с увеличением нежелательных явлений, таких как сердечная недостаточность, вертебральные переломы у женщин, редкие случаи макулярного отека [2]. Применение ТЗД снизилось в последнее время, и сейчас эти препараты назначаются редко.

#### Сахароснижающие препараты, нейтральные в отношении набора массы тела

**Метформин** в международных рекомендациях обозначен как препарат первой линии терапии после изменения образа жизни. Метформин подавляет продукцию глюкозы печенью, немного увеличивает чувствительность к инсулину мышечных тканей. Недавно проведенное исследование (2016) доказало новый механизм сахароснижающего действия метформина — стимуляцию секреции ГПП-1 и пептида YY, что обеспечивает подавление секреции глюкагона и глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина [24]. Сахароснижающий эффект сравним с другими ПССП, часто назначаемыми для терапии СД2. Метформин относят к препаратам с нейтральным действием на массу тела. По результатам мета-анализа 31 исследования с 4570 участниками в течение 8267 пациенто-лет метформин продемонстрировал снижение ИМТ на 5,3% в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [25]. С скромный эффект на массу тела — снижение на 1–2 кг (или на 1–2%) — возникает благодаря снижению аппетита и, возможно, побочным эффектам со стороны ЖКТ, таким как рвота и диарея [26]. Метформин обычно хорошо переносится, неприятные симптомы со стороны ЖКТ имеют тенденцию нивелироваться с течением времени.

**Ингибиторы α-глюкозидазы** снижают абсорбцию и переработку углеводов в ЖКТ, таким образом снижают глюкозу крови в основном за счет



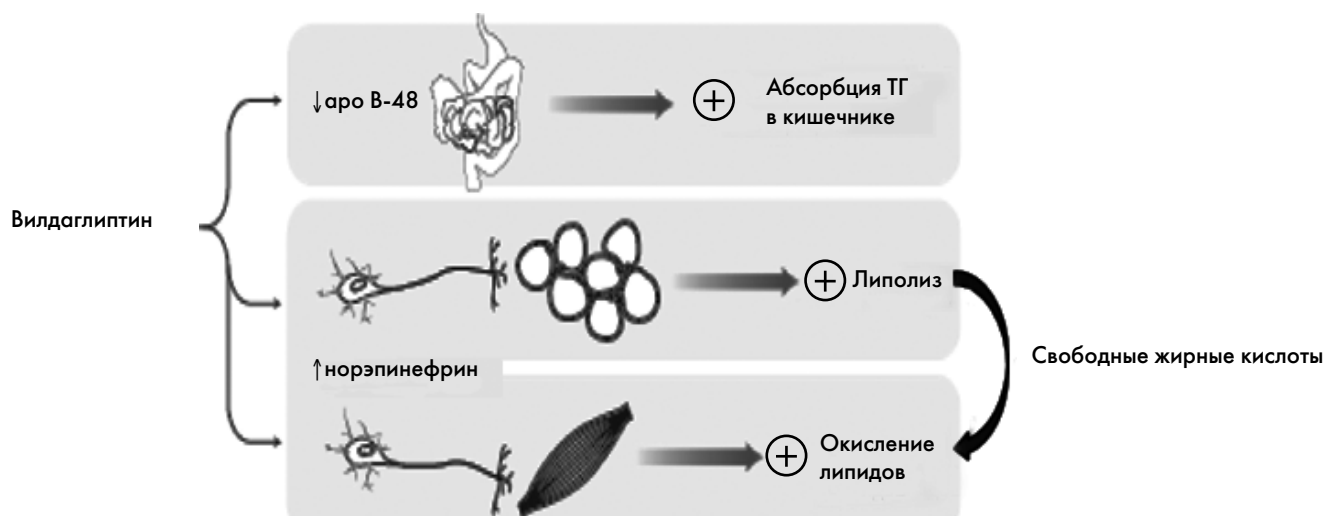


Рис. 3. Механизм влияния вилдаглиптина на метаболизм липидов.

уменьшения постпрандиальной гликемии [27]. Данные мета-анализа показывают, что акарбоза ассоциируется с небольшим, но статистически значимым снижением веса на 0,4 кг [22]. Использование этих препаратов ограничено вследствие скромного сахароснижающего эффекта (0,5%) и наличия побочных эффектов со стороны ЖКТ (дискомфорт, боли, диарея).

**Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4)** пролонгируют действие эндогенного глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), таким образом, стимулируют продукцию эндогенного инсулина глюкозозависимым способом. Эти препараты не вызывают гипогликемий и являются нейтральными в отношении набора веса либо способствуют небольшому снижению веса по данным некоторых исследований. Нейтральное влияние на вес считается одним из многочисленных преимуществ терапии препаратами группы ингибиторов ДПП-4, в основе которой лежит уникальный механизм действия, направленный на физиологическую регуляцию функции  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [28]. Это обуславливает минимальный риск развития гипогликемии и отсутствие проблемы «защитного» заедания, которое приводит к дополнительной прибавке массы тела у пациентов, характерной для терапии группой ПСМ. Кроме того, в многочисленных исследованиях доказан положительный эффект применения комбинации ингибитора ДПП-4 с метформином в достижении значимого снижения массы тела. Так, в сравнительном исследовании комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и глимепирид + метформин разница между группами через 52 нед составила 1,8 кг [29, 30]. В рамках исследования по изучению влияния комбинированной терапии метформин + вилдаглиптин в сравнении с метформин + ПСМ на динамику антропометрических показателей (масса тела, уровень тощей и жировой массы, окружность талии), проведенном в Эндокринологическом научном центре, на фоне терапии вилдаглиптин + метформин выявлена положительная динамика всех изучаемых показателей. При снижении массы тела на фоне терапии

вилдаглиптином происходило физиологическое уменьшение жировой, а не тощей массы тела, т.е. отсутствовало влияние на мышечную систему [31]. В последние годы появляются новые данные о влиянии ингибиторов ДПП-4 на показатели липидного обмена [28]. Было установлено, что вилдаглиптин ингибирует абсорбцию триглицеридов из кишечника, снижает липолиз и содержание триглицеридов в печени, а также увеличивает уровень норэпинефрина, что также способствует расщеплению жиров (рис. 3) [32, 33, 34]. Ингибиторы ДПП-4 представляют собой класс препаратов, способных обеспечить дополнительные клинические преимущества в управлении СД2 у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Значимым преимуществом препаратов из группы ингибиторов является возможность их применения на любой стадии хронической болезни почек (ХБП) с возможной коррекцией дозы.

#### Сахароснижающие препараты, способствующие снижению массы тела

**Агонисты рецепторов ГПП-1**, в отличие от ингибиторов ДПП-4, увеличивают концентрацию ГПП-1 до фармакологического уровня, что приводит к подавлению аппетита и уменьшению приема пищи. ГПП-1 агонисты ассоциируются со значительным снижением массы тела по данным мета-анализа 25 РКИ [35]. В 26-недельном прямом сравнительном исследовании лираглутида 1,8 мг ежедневно и эксенатида 10 мг 2 р/сут лираглутид продемонстрировал более выраженное влияние на гликемический контроль (снижение  $HbA_{1c}$  на 1,12% в сравнении с 0,79%) и массу тела (снижение на 3,24 кг в сравнении с 2,87 кг) [36].

Высокая эффективность лираглутида в снижении массы тела позволила зарегистрировать данное действующее вещество для лечения ожирения. Лираглутид в дозе 3,0 мг ежедневно показан пациентам с ожирением или с избыточной массой тела (при  $ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$ ) при наличии сопутствующих ожирению заболеваний, в том числе СД2. Эффективность лираглутида в дозе 3,0 мг у пациентов с СД2 исследовалась в программе SCALE Diabetes [37]. В данном исследовании снижение массы

тела на фоне добавления к терапии лираглутида 3,0 мг в день, лираглутида 1,8 мг в день и плацебо составило -6%, -4,7% и -2% исходной массы тела соответственно.

Особенностью данной группы препаратов является их инъекционная форма. Препараты данной группы характеризуются низким риском гипогликемий, снижением АД, потенциальным протективным эффектом в отношении  $\beta$ -клеток. В настоящий момент ведется исследование эффективности других производных ГПП-1 и его предшественника проглюкагона в отношении снижения массы тела [38].

Важной особенностью агониста ГПП-1 лираглутида является его эффективность в снижении сердечно-сосудистых исходов у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которым несомненно относятся пациенты с ожирением. Так, в исследовании LEADER, продемонстрировавшем статистически значимое снижение на 13% трехкомпонентной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) на фоне назначения лираглутида в максимальной дозе 1,8 мг, число пациентов с ожирением составило 61,6% [39]. Более того, в анализе результатов данного исследования по подгруппам именно лица с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> имели тенденцию к снижению первичной конечной точки по сравнению с пациентами без ожирения, однако статистически значимого различия между группами не наблюдалось. Следует отметить, что препараты из группы агонистов рецепторов ГПП-1 разрешены к применению у пациентов с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа (НГЛТ-2)** снижают уровень глюкозы крови, уменьшая реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивая глюкозурию, что приводит к снижению HbA<sub>1c</sub> на 0,7–0,9% [40, 41]. Действие препаратов данной группы не зависит от концентрации инсулина [42]. Ингибиторы НГЛТ-2, увеличивая экскрецию глюкозы, способствуют выведению из организма калорий, что приводит к снижению веса на 2 кг в среднем в исследованиях длительностью 2 года [41–43]. Существуют данные, демонстрирующие, что снижение массы тела происходит за счет уменьшения жировой массы [44].

Так же, как и представитель класса агонистов рецепторов ГПП-1, два ингибитора НГЛТ-2 продемонстрировали эффективность в снижении сердечно-сосудистых исходов: эмпаглифлозин в исследовании EMPAREG-OUTCOME [45] и канаглифлозин в исследовании CANVAS [46]. Оба этих препарата могут применяться у пациентов с СКФ  $\geq 45$  мл/мин/м<sup>2</sup>.

## Стратегия лечения СД2 с учетом воздействия на массу тела

Лечение пациентов с СД2 должно начинаться с диетического консультирования, обучения и изменения образа жизни. Большинство пациентов имеют избыточную массу тела на первом визите, но и для пациентов с нормальным весом важно контролировать массу тела с на-

чала лечения, чтобы избежать проблем в дальнейшем. Рекомендации ADA/EASD обращают внимание на риск гипогликемий и набор массы тела при назначении лечения, при этом рекомендуют начинать комбинированную терапию с уровня HbA<sub>1c</sub> более 9% [2]. Рекомендации американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) акцентируют внимание на качестве гликемического контроля и безопасности, отдавая приоритет в выборе терапии минимизации риска гипогликемии и набора массы тела [44]. Также AACE придерживаются позиции ранней комбинированной терапии при уровне HbA<sub>1c</sub> более 7,5%. Оба руководства солидарны в том, что ПСМ не являются первой линией терапии по причине риска гипогликемий и набора массы тела. Консенсус Российской ассоциации эндокринологов рекомендует начинать комбинированную терапию в дебюте диабета при уровне HbA<sub>1c</sub> более 7,5% препаратами с низким риском гипогликемий и набора массы тела [47].

Инкретиновая терапия и иНГЛТ-2 благодаря эффективности, возможности сохранить функцию  $\beta$ -клеток, а также низкому риску гипогликемий и нейтральному/положительному влиянию на вес выходит на первые позиции наряду с метформином [47–49].

## Препараты для лечения ожирения

Цель терапии ожирения – улучшить состояние здоровья пациентов и качество их жизни. Помимо степени выраженности ожирения, необходимо учитывать и другие факторы, такие как сопутствующая патология, осложнения ожирения и возможная польза от медикаментозного лечения ожирения [13, 50]. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует применение направленных на лечение ожирения препаратов у пациентов с СД2, которым требуется значительное снижение веса [51]. В рекомендациях ADA/EASD 2016 г. впервые выделена специальная глава, посвященная коррекции массы тела у пациентов с СД2 [2]. Основанием для назначения препаратов для лечения ожирения является необходимость помочь пациентам следовать низкокалорийной диете и увеличить эффективность усилий по изменению образа жизни.

На настоящий момент в мире существует несколько групп препаратов для лечения ожирения – пероральных и инъекционных. Из пероральных препаратов в Российской Федерации для лечения ожирения применяются орлистат и сибутрамин.

Орлистат – специфический ингибитор липаз поджелудочной железы с продолжительным действием. Уменьшая поступление жиров в организм за счет невоссавшихся триглицеридов, снижает массу тела. Показанием к приему является наличие ожирения (в том случае если диетические мероприятия привели к снижению массы тела на 2,5 кг за 4 нед).

Анорексигенный эффект сибутрамина обусловлен ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, в меньшей степени дофамина на уровне центральной нервной системы. Активация серотони-

новых путей приводит к раннему наступлению чувства насыщения, уменьшению размера порций и кратности приема пищи, уменьшению суточной калорийности питания. Показанием к назначению сибутрамина является комплексная поддерживающая терапия больных с избыточной массой тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела от 30 кг/м<sup>2</sup> и более или с индексом массы тела от 27 кг/м<sup>2</sup> и более, но при наличии других факторов риска, обусловленных избыточной массой тела (СД2, дислипидемия). Препарат не рекомендован для применения у лиц с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации; у пациентов, имеющих врожденные пороки сердца, заболевания периферических артерий, тахикардию, аритмию, нарушение мозгового кровообращения (в том числе транзиторное), неконтролируемую артериальную гипертензию (АД > 145/90 мм рт. ст.).

Как уже упоминалось, инъекционный препарат лираглутид в дозе 3,0 мг был зарегистрирован в РФ в 2016 г. для лечения ожирения. В программе клинических исследований SCALE назначение лираглутида в дозе 3,0 мг в дополнение к низкокалорийной диете и физической нагрузке по сравнению с плацебо приводило к более выраженному снижению веса, снижению уровня гликированного гемоглобина, проявлений обструктивного апноэ во сне [37]. Длительный прием лираглутида в дозе 3,0 мг на протяжении 56 нед позволял не только поддерживать достигнутое за счет низкокалорийной диеты снижение веса, но и добиться дополнительного снижения веса у более чем половины больных.

Известно, что отсутствие лечения ожирения также несет риски, поэтому необходимо тщательно взвесить возможный ущерб от побочных эффектов относительно той пользы, которую приносит терапия ожирения как в изменении общего состояния здоровья, так и коморбидных состояний, связанных с ожирением [50]. Препараты для лечения ожирения, одобренные FDA для длительного использования, дают дополнительное снижение веса в сравнении с плацебо от 3% (орлистат, лоркасерин) до 9% (фентермин/топирамат) в течение 1 года терапии. Общее среднее снижение веса может быть на 1–5% больше этих значений в зависимости от популяции пациентов и сопутствующего изменения образа жизни, которое может быть разным по интенсивности. Только у тех пациентов, у кого наступил эффект от терапии по снижению веса, можно ожидать, что польза лечения превосходит риски, связанные с терапией.

К сожалению, не у всех пациентов удается снизить вес даже на фоне препаратов для лечения ожирения. Существуют предикторы ответа на терапию ожирения. Большинство исследований показали, что снижение веса в течение первых 12 нед лечения предопределяет дальнейший успех терапии [52–54]. Если пациент не теряет 5% от начального веса через 12 нед терапии (при условии выполнения пациентом всех рекомендаций врача), то эффективность продолжения терапии сомнительна. В зависимости от типа препарата, популяции пациентов, интенсивности программы изменения образа

жизни, от 30% до 60% пациентов могут не достигнуть 5% снижения массы тела в первые 12 нед. лечения [53, 55]. В этом случае показана отмена используемого препарата и подбор других способов коррекции веса, что может включать интенсификацию поведенческих стратегий, назначение препаратов с другим механизмом действия, пересмотр сопутствующей терапии или применение бариатрической хирургии [56]. Существуют также барьеры к инициации и длительному применению препаратов для лечения ожирения, такие как стоимость, безопасность терапии в отношении нежелательных явлений, возможная ограниченная эффективность [57].

## Заключение

Изменение образа жизни является основой коррекции массы тела у пациентов с СД2 и ожирением. Поэтому руководства по управлению СД2 и лечению ожирения едины в том, что начинать терапию и диабета, и ожирения необходимо с программ интенсивного изменения образа жизни. Комплексные программы по изменению образа жизни не только помогают пациентам изменить характер питания и уровень двигательной активности, но зачастую приводят к более выраженному эффекту, чем медикаментозное лечение. При выборе сахароснижающей терапии необходимо отдавать приоритет препаратам с низким риском гипогликемий и нейтральным/благоприятным влиянием на массу тела.

Фармакотерапия ожирения показана в дополнение к программам по изменению образа жизни с целью усиления эффективности. Добавление препаратов для лечения ожирения после успешного снижения веса на фоне изменения образа жизни с целью улучшить и удержать достигнутые результаты выглядит многообещающим [58, 59]. Необходимо проведение клинических исследований для оценки эффективности медикаментозного лечения ожирения в случае неуспеха изменения образа жизни.

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №17-15-01435).

### Конфликт интересов

Галстян Г.Р. — лектор, участник экспертных советов, международных клинических исследований компаний Astra Zeneka, Boeringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Шестакова Е.А. — лектор, участник экспертных советов компаний Astra Zeneka, Boeringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Takeda.

Скляник И.А. декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей рукописи.

### Участие авторов

Вклад авторов: Галстян Г.Р. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шестакова Е.А. — написание текста; Скляник И.А. — написание текста.



## Список литературы | References

1. IDF Diabetes Atlas, issue 2015, available at: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
2. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(S1): S47–S51. doi: 10.2337/dc16-S009
3. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481–1486. doi: 10.2337/dc10-2415
4. Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(5):573–584. doi: 10.1517/14740330903081725
5. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914
6. Lau DC, Teoh H. Impact of Current and Emerging Glucose-Lowering Drugs on Body Weight in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(5): S148–S154. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.09.090
7. Pi-Sunyer F. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1526–1527. doi: 10.2337/diacare.28.6.1526
8. 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 (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837–853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
10. Lindström J, Louheranta A, Manninen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230–3236. doi: 10.2337/diacare.26.12.3230
11. The Diabetes Prevention Program (DPP) research group. The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165–2171. doi: 10.2337/diacare.25.12.2165
12. Moyer V. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012;157(5):373–378. doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00475
13. Carvajal R, Wadden TA, Tsai AG, et al. Managing obesity in primary care practice: a narrative review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1281(1):191–206. doi: 10.1111/nyas.12004
14. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481–1486. doi: 10.2337/dc10-2415
15. Wadden TA, Volger S, Tsai AG, et al. Managing obesity in primary care practice: an overview with perspective from the POWER-UP study. *International journal of obesity*. 2013; 37(Suppl 1):S3–S11. doi: 10.1038/ijo.2013.90
16. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10): 2506–2514. doi: 10.1007/s00125-011-2204-7
17. Steven S, Hollingsworth K, Al-Mrabeh A, et al. Very-Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiologic Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016;39(5):808–815. doi: 10.2337/dc15-1942
18. The Look AHEAD Research Group. Eight-Year Weight Losses with an Intensive Lifestyle Intervention: The Look AHEAD Study. *Obesity*. 2014; 22(1): 5–13. doi: 10.1002/oby.20662
19. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):506–510. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.03.014
20. Schwartz S, Herman M. Revisiting weight reduction and management in the diabetic patient: Novel therapies provide new strategies. *Postgrad Med*. 2015;127(5):480–493. doi: 10.1080/00325481.2015.1043182
21. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1736–1747. doi: 10.1056/NEJMoa0905479
22. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs commonly associated with weight change: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363–370. doi: 10.1210/jc.2014-3421
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–2443. doi: 10.1056/NEJMoa066224
24. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care*. 2016;39(2):198–205. doi: 10.2337/dc15-0488
25. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, et al. Meta-analysis: Metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med*. 2008;121(12):149–157. e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.016
26. Esquivel MA, Lansang MC. Optimizing diabetes treatment in the presence of obesity. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(7 Suppl 1):S22–S29. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.04
27. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22(6):960–964. doi: 10.2337/diacare.22.6.960
28. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;9(6):541–548. doi: 10.2147/VHRM.S10952
29. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780–789. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x
30. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(2):157–166. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x
31. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Чернова Т.О., и др. Комбинация ингибитора дипептидилпептидазы-4 и метформина в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа: эффективный контроль гликемии, массы и количественного состава тела // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85. – №8. – С. 49-55. [Shestakova MV, Sukhareva Olu, Chernova TO, et al. A combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and metformin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: effective control of glycemia, weight, and quantitative body composition. *Ter Arkh*. 2013;85(8):49-55. (in Russ.)]
32. Ahren B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2016;59(5):907–917. doi: 10.1007/s00125-016-3899-2.
33. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2049–2057. doi: 10.1007/s00125-006-0340-2
34. Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):846–852. doi: 10.1210/jc.2008-1400
35. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*. 2012;334(10):d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771
36. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, doubleblind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473–481. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5
37. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687–699. doi: 10.1001/jama.2015.9676
38. Valsamakis G, Konstantakou P, Mastorakos G. New targets for drug treatment of obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017;57(1):585–605. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104735
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
40. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):297–322. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014
41. Yang X-P, Lai D, Zhong X-Y, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1149–1158. doi: 10.1007/s00228-014-1730-x
42. Scheen A. Pharmacodynamics, Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y
43. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262–274. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007



44. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84–113. doi: 10.4158/EP151126.CS
45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
46. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
47. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 5–23. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AY, et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes mellitus.* 2015;18(1):5–23. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM201515-23
48. Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews.* 2012;13(6):509–517. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00972.x
49. Drucker DJ. Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in beta-cell health. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2133–2135. doi: 10.2337/dc11-0986
50. Kahan S, Ferguson C, David S, Divine L. Obesity drug outcome measures: Results of a multistakeholder critical dialogue. *Current Obesity Reports.* 2013;2(2):128–133. doi: 10.1007/s13679-013-0052-0
51. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocrine practice.* 2013; 19(2):327–336. doi: 10.4158/endorp.19.2.a38267720403k242
52. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342–362. doi: 10.1210/jc.2014-3415
53. Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *The New England journal of medicine.* 2012;367(17):1577–1579. doi: 10.1056/NEJMp1211277
54. Rissanen A, Lean M, Rossner S, et al. Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(1):103–109. doi: 10.1038/sj.ijo.0802165
55. Finer N, Ryan DH, Renz CL, Hewkin AC. Prediction of response to sibutramine therapy in obese non-diabetic and diabetic patients. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2006;8(2):206–213. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00481.x
56. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. *JAMA.* 2014;311(1):74–86. doi: 10.1001/jama.2013.281361
57. Greenway FL, Caruso MK. Safety of obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(6):1083–1095. doi: 10.1517/14740338.4.6.1083
58. Wadden TA, West DS, Neiberg RH, et al. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(4):713–722 doi: 10.1038/oby.2008.637
59. Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1443–51. doi: 10.1038/ijo.2013.120.

## Информация об авторах [Authors Info]

**Шестакова Екатерина Алексеевна**, к.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: [katiashestakova@mail.ru](mailto:katiashestakova@mail.ru).  
**Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: [galstyangagik964@gmail.com](mailto:galstyangagik964@gmail.com).  
**Скляник Игорь Александрович**, аспирант [Igor A. Sklyanik, MD, PhD student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: [sklyanik.igor@gmail.com](mailto:sklyanik.igor@gmail.com).

## Цитировать:

Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20. – №4. – С. 270–278. doi: 10.14341/DM8726

## To cite this article:

Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Diabetes mellitus.* 2017;20(4):270–278. doi: 10.14341/DM8726