

УДК 615.272.3: 616.379-008.64

ГЕНДЕЛЕКА Г.Ф., ГЕНДЕЛЕКА А.Н.

Одесский национальный медицинский университет

## ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА

**Резюме.** В лекции рассматривается влияние лечения сахароснижающими препаратами разных групп на массу тела больных сахарным диабетом 2-го типа. Приводятся схемы рациональной фармакотерапии больных сахарным диабетом 2-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, рациональная фармакотерапия.

Увеличение массы тела при лечении сахарного диабета (СД) 2-го типа является важнейшим фактором, осложняющим терапию этой болезни. Прибавка массы тела затрудняет контроль гликемии, в равной степени ухудшает самочувствие и качество жизни пациентов. Из всех существующих в настоящее время лекарственных средств препаратом выбора является метформин, который приводит к снижению массы тела или не влияет на нее. Новые препараты, которые появились на рынке, — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) также приводят к некоторому снижению массы тела. Инсулин, производные сульфонилмочевины (ПСМ) и глитазоны вызывают значительную прибавку массы тела. При лечении глитазонами, несмотря на увеличение массы тела, наблюдается увеличение чувствительности к инсулину.

Ожирение из всех сопутствующих заболеваний имеет наиболее тесную взаимосвязь с СД 2-го типа. С одной стороны, эффективная терапия ожирения и избыточной массы зачастую приводит к значительному улучшению обмена веществ у больных СД, с другой стороны, напротив, успешное лечение СД сопровождается увеличением массы тела, что приводит к ухудшению контроля обмена веществ. Как правило, проблема увеличения массы тела касается больных СД 2-го типа, которым проводится интенсифицированная медикаментозная терапия. По данным исследования UKPDS, среднее увеличение массы тела у таких больных составило около 3 кг в сравнении с больными, находящимися на диетотерапии.

Увеличение массы тела при проведении антидиабетической терапии также распространено среди больных СД 1-го типа и не впервые было установлено при проведении исследования DCCT. В нем было установлено, что в группе интенсифицированной

инсулинотерапии среднее увеличение массы тела составило 2,7 кг и было выше, чем в группе традиционного лечения инсулином. Эти результаты, которые отмечаются на фоне улучшения обмена веществ, при проведении интенсифицированной терапии СД 1-го и 2-го типов, делают правомерным постановку вопроса о характере механизма увеличения массы тела с учетом вида антидиабетического лечения. В принципе любая коррекция обмена веществ, уменьшающая катаболические процессы, сама по себе увеличивает массу тела. При превышении так называемого почечного порога гликемии увеличивается выделение глюкозы с мочой. Любое улучшение обмена веществ приводит к уменьшению глюкозурии и, таким образом, к уменьшению потери калорий с мочой.

Компенсация обмена веществ всегда приводит к снижению гипергликемии и глюкозурии и сопровождается естественной прибавкой массы тела. Однако имеются другие механизмы, которые способствуют увеличению массы тела. Как увеличение секреции эндогенного инсулина при приеме ПСМ, так и введение экзогенного инсулина являются решающим механизмом, противодействующим потере массы тела. Напротив, с помощью инсулина возрастает липогенез. Инсулин не только стимулирует синтез жировых отложений, но и увеличивает задержку воды и может вызывать возникновение отеков. Увеличение массы тела при проведении антидиабетической терапии связано, следовательно, как с увеличением жировых отложений, так и с задержкой жидкости.

### Адрес для переписки с авторами:

Генделека Г.Ф.  
E-mail: gegefafa@mail.ru

© Генделека Г.Ф., Генделека А.Н., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Имеющиеся в распоряжении врачей лекарственные препараты — инсулин, ПСМ и глиниды являются таковыми, которые могут вызывать гипогликемию. Любая гипогликемия сопровождается необходимостью дополнительного приема углеводов для нормализации обмена веществ. Это обозначает, что чем чаще возникает гипогликемия, тем чаще необходим дополнительный прием калорий, что, естественно, приводит к прибавке массы тела. Коррекция острого снижения сахара крови во время гипогликемии с помощью приема пищи связана с усилением аппетита.

В прошлые годы велась большая дискуссия о клиническом действии и побочных эффектах **глитазонов**. Создалось впечатление об увеличении сердечно-сосудистых событий и частоты сердечной недостаточности. В исследовании PROACTIVE прием пиоглитазона приводил к увеличению массы тела на 3,6 кг в сравнении с плацебо-группой — 0,4 кг. Прием розиглитазона в исследовании DREAM лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе вызывал увеличение массы тела на 2,2 кг в сравнении с плацебо-группой. В исследовании ADOPT сравнивалась динамика массы тела при приеме розиглитазона в сопоставлении с глибенкламидом и метформинном у 4360 пациентов с впервые выявленным СД. Через 5 лет приема препаратов прибавка массы тела составила для розиглитазона 4,8 кг, глибенкламида — 1,6 кг, в то же время прием метформина приводит к снижению массы тела на 2,9 кг.

Глитазоны, несмотря на то, что не вызывают гипогликемии, обладают адипозогенным действием. Этот эффект связан со специфическим механизмом действия, который связан со стимуляцией PPAR-γ и увеличением подкожной клетчатки. Увеличение жировых запасов является одним из механизмов действия розиглитазона и пиоглитазона, и оно сопровождается уменьшением висцерального жира.

Наряду с этими специфическими эффектами антидиабетических препаратов, которые все совместно приводят к увеличению массы тела, больным СД назначаются другие лекарственные средства, которые могут способствовать накоплению жира. К ним относятся β-адреноблокаторы, глюкокортикоиды, трициклические антидепрессанты, атипичные нейролептики и другие вещества.

Следовательно, из этого вытекает необходимость оптимизации медикаментозной терапии независимо от выбора антидиабетической стратегии и с учетом сопутствующей терапии, а также создания предпосылок у больных СД, препятствующих увеличению массы тела. **С учетом всех этих многочисленных механизмов, которые в рамках антидиабетической терапии приводят к увеличению массы тела, следует помнить следующее ключевое правило: на каждый процент снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) происходит увеличение массы тела на 2 кг.**

Таким образом, если у пациента с СД 2-го типа весом 100 кг отмечается снижение HbA1c с 11 до 7 % в течение трех месяцев при сохранении его веса на

прежнем уровне, то пациент не заслуживает порицания. Напротив, отсутствие снижения массы тела является не свидетельством недостаточного комплайенса в плане выполнения рекомендаций по снижению массы тела, а проявлением настойчивых усилий и сотрудничества в плане модификации образа жизни.

Важнейшим вопросом считается возможность снижения риска увеличения массы тела путем выбора антидиабетической стратегии. Уже после опубликования результатов исследования UKPDS было установлено, что антидиабетическая терапия **метформинном** в наименьшей степени ассоциируется с увеличением массы тела в сравнении с лечением ПСМ или инсулином. Этот эффект связан только с приемом метформина, так как контроль обмена веществ в разных группах лечения существенно не различается.

В исследовании DPP с участием лиц с ожирением и предиабетом регулярный прием метформина приводил к незначительной потере массы тела. Также в отдельных исследованиях у женщин с синдромом поликистозных яичников прием метформина при ожирении и инсулинорезистентности приводил к небольшому снижению массы тела.

Из этих результатов не следует делать заключение, что метформин необходимо регулярно назначать больным с ожирением без СД. Однако очевидно, что метформин с учетом его влияния на массу тела является препаратом выбора при лечении СД 2-го типа. За счет каких механизмов происходит снижение массы тела — до сих пор нет убедительных данных. Метформин не приводит к увеличению расхода энергии. Скорее всего, это связано с влиянием на аппетит и уменьшением приема пищи, а также снижением уровня инсулина.

Опубликовано значительное количество данных о благоприятном влиянии **ингибиторов α-глюкозидазы** на динамику массы тела. По данным Кокрановского обзора 2005 года, среднее снижение HbA1c при приеме этого антидиабетического средства составляет 0,8 % и сопровождается незначительным уменьшением индекса массы тела (ИМТ). Метформин и ингибиторы α-глюкозидазы не вызывают гипогликемии, так же как и глитазоны. Увеличение подкожной жировой клетчатки при лечении глитазонами сопровождается также задержкой жидкости в организме.

Имеется лишь незначительное количество данных, которые посвящены изучению различных механизмов увеличения массы под влиянием различных стимуляторов секреции инсулина. Это является чрезвычайно удивительным с учетом того, что благоприятный эффект на динамику массы тела зачастую выдвигается в качестве аргумента при назначении новых сахароснижающих препаратов, в частности глимегирида и глинидов, которые противопоставляются препаратам с длительной историей применения в клинике, например глибенкламиду.

По меньшей мере в одном из интересных ретроспективных анализов было установлено, что глиме-

пирид оказывал благоприятный эффект на динамику массы тела при лечении в течение 12 месяцев в сравнении с глибенкламидом. Возникает вопрос: почему эти оба ПСМ дают разные результаты? Весьма вероятно, что возможным объяснением данного различия может быть разная частота возникновения гипогликемий, однако это не может быть достаточным аргументом. До сих пор остается полностью невыясненным, в какой степени различные ПСМ действуют на аппетит и чувство голода. Много дискуссий ведется о возможных различиях их экстрапанкреатического действия, клинической значимости этих эффектов, которые недостаточно верифицированы.

Это же касается действия **глинидов** на динамику массы тела. Очень притягательной является гипотеза о том, что стимуляторы секреции инсулина короткого действия приводят к нормализации профиля кривой секреции инсулина и это не сопровождается избыточной продукцией инсулина в те периоды, когда в этом нет необходимости. Положительное действие на динамику массы тела репаглинида и натеглинида связано, вероятно, с возможностью не принимать препарат при пропуске приема пищи. До сих пор отсутствуют адекватные сравнительные исследования с включением современных ПСМ (например, глимепирида). И это происходит, несмотря на многолетнее использование данной группы препаратов и отсутствие убедительных доказательств, что высокая стоимость препарата ассоциируется с незначительной прибавкой массы тела. При приеме стимуляторов секреции инсулина установлена хорошая корреляция между прибавкой массы тела и степенью снижения HbA1c. Это хорошо продемонстрировано в одной из публикаций, в которой проводилось сравнение репаглинида и натеглинида. Репаглинид приводит к более выраженному снижению HbA1c (> 0,6 %). За период наблюдения в течение 16 недель прибавка массы тела была на 1,1 кг больше, чем при приеме натеглинида.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что с учетом положительного влияния на динамику массы тела метформин является препаратом выбора у больных СД 2-го типа с ожирением. За исключением случаев непереносимости или абсолютных противопоказаний, особенно снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, следует избегать комбинированной терапии до последнего момента. Комбинированное лечение метформином и глитазоном или метформином и ПСМ приводит к более низкой прибавке массы тела, чем сочетание глитазонов и ПСМ.

Ни один из вопросов современной диабетологии не носит столь дискуссионный характер, как стратегия инсулинотерапии СД 2-го типа на начальном этапе при развитии вторичной сульфаниламидорезистентности (ВСР). Значительные противоречия вызывают схемы назначения инсулина при развитии ВСР — использование смешанных инсулинов дважды в день, назначение инсулинов короткого

действия или короткодействующих аналогов перед основными приемами пищи или применение комбинированной терапии инсулинами длительного действия и пероральными средствами. Дискуссия продолжается дальше и может завершиться при наличии адекватных и убедительных данных. Небольшое число сравнительных исследований, в которых изучалась начальная инсулинотерапия, охватывало незначительное количество пациентов, и они были непродолжительными.

В принципе важным является тот факт, что метформин в терапевтической стратегии оказывает благоприятное влияние на динамику массы тела независимо от выбора инсулинотерапии. В Кокрановском обзоре за 2005 год сравнивались стратегии монотерапии инсулином с комбинированной терапией инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), и при этом значительного различия во влиянии на обмен веществ не обнаружено.

Одно из важных заключений состояло в том, что назначение ПССП приводило к уменьшению дозы инсулина на 43 %, а также более низкой прибавке массы тела. При назначении инсулина NPH на ночь с ПССП сочетание проводилось с единственным препаратом — метформином. Также сочетание инсулина и метформина обладало явным преимуществом в сравнении с другими ПССП. Это также касалось интенсифицированной инсулинотерапии и помповой инсулинотерапии.

Можно с уверенностью утверждать, что при отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению метформина последний должен всегда назначаться больным СД 2-го типа с ожирением дополнительно к инсулинотерапии. При лечении СД 2-го типа инсулином не должен возникать вопрос дополнительного назначения метформина, а напротив — есть ли основания против этого.

В то время как любая стратегия инсулинотерапии обладает положительным эффектом на HbA1c, имеются только сведения о благоприятном влиянии на динамику массы тела базальной инсулинотерапии в сравнении со смешанным или прандиальным инсулином.

До сих пор остается открытым вопрос: имеется ли различие во влиянии на динамику массы тела между инсулином NPH и длительно действующими аналогами инсулина при их длительном применении? Исходя из теоретических предпосылок, что при применении длительно действующих аналогов инсулина реже наблюдаются гипогликемии и, соответственно, меньше необходим дополнительный прием пищи, следует ожидать незначительной прибавки массы тела. Это касается той части пациентов, у которых достигается почти эугликемия и возможно увеличение частоты гипогликемий.

К сожалению, нет исследований с длительностью более 6 месяцев, так что мы можем делать спекулятивные заключения о воздействии длительного лечения аналогами на массу тела. В последнее время вни-

мание привлек вопрос о возможном положительном влиянии на массу тела такого длительно действующего аналога, как детемир. Установлен достоверный положительный эффект этого аналога в сравнении с инсулином НРН при СД как 1-го типа, так и 2-го типа при проведении интенсивной инсулинотерапии. Сравнительные исследования двух длительно действующих аналогов инсулина детемира и гларгина на динамику массы тела до сих пор не проводились. В настоящее время имеется противоречивая оценка использования короткодействующих аналогов инсулина при СД 2-го типа. Особенно после опубликования официального заявления Института качества и экономики ФРГ об отсутствии вероятного преимущества этой более дорогой терапии СД 2-го типа. Теоретически имеется много аргументов, почему целесообразно использование аналогов инсулина короткого действия для лечения тучных больных СД 2-го типа в сравнении с простым инсулином в связи с благоприятным влиянием на динамику массы тела.

Независимо от теоретических предпосылок, чем короче продолжительность действия инсулина, тем короче длительность неблагоприятных эффектов инсулина на липолиз, липогенез, аппетит и, следовательно, массу тела. Кроме того, фармакокинетика аналогов инсулина позволяет лучше адаптировать дозу инсулина к приему пищи. Это является предпосылкой того, как с помощью прандиальных инсулинов можно добиться снижения массы тела: это требует наряду с активизацией физической нагрузки снижения приема пищи и, соответственно, уменьшения дозы инсулина.

В этом могут помочь использование аналогов инсулина короткого действия и введение их постпрандиально. Если инсулин вводится перед едой, то последняя должна быть адаптирована к введенной дозе инсулина. Только введение инсулина после еды, что связано с фармакокинетикой аналогов инсулина короткого действия, позволяет точно приспособить дозу инсулина к ранее принятым углеводам. Это было четко установлено в одном исследовании с применением глюлизина, одного из наиболее быстродействующих аналогов. В группе 860 больных с СД 1-го типа глюлизин вводили постпрандиально и сопоставляли с препрандиальным введением инсулина. Не было установлено различий в уровне HbA1c в течение 12 недель, а разница в весе составила 0,6 кг. Даже в сравнении с препрандиальным введением простого инсулина постпрандиальные инъекции быстродействующего аналога характеризовались положительным эффектом. Следует приветствовать проведение многих исследований, в которых изучалось влияние антидиабетической стратегии на динамику массы тела. Это касается равным образом как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа при проведении интенсифицированной инсулинотерапии и направляющих усилия против увеличения массы тела.

В связи с этим следующий аспект заключается в том, что при применении короткодействующих аналогов инсулина нет необходимости в дополнитель-

ных перекусах. Ведется оживленная дискуссия о том, что более благоприятно влияет на обмен веществ — шесть небольших приемов пищи или меньшее количество более объемной пищи. Опыт свидетельствует о том, что отказ от перекусов приводит к уменьшению поступления калорий. Убедительных данных исследований относительно этой гипотезы еще нет. Рекомендации Института качества и экономики ФРГ относительно назначения быстродействующих аналогов при избыточной массе тела и ожирении больным СД 2-го типа свидетельствуют о том, как важно получать ответ в результате соответствующих проспективных исследований.

**Ингибиторы ДПП-4** улучшают контроль гликемии путем снижения распада инкретиннов ГПП-1 и ГИП. Монотерапия ситаглиптином не оказывает достоверного влияния на массу тела ( $-0,2$  и  $-0,1$  кг при приеме ситаглиптина в дозах 100 и 200 мг в сравнении с исходными данными; Ascher и соавт., 2006). В другом исследовании добавление ситаглиптина к метформину привело к снижению массы тела на 1,5 кг. Длительность лечения составила 52 недели (Nauck и соавт., 2007).

Лечение эксенатидом в большинстве исследований приводит к уменьшению массы тела. В 1,5-годичном исследовании комбинация метформина с эксенатидом приводила к снижению массы тела на  $5,3 \pm 0,8$  кг (Blonde и соавт., 2006). Уменьшение массы тела при лечении агонистами ГПП-1 нельзя связывать с такими побочными эффектами, как тошнота и рвота. Складывается впечатление, что клинически значимое снижение массы тела при приеме эксенатида имеет место только лишь у определенной подгруппы пациентов.

Резюмируя вышеизложенное, можно назвать следующие причины увеличения массы тела при проведении антидиабетической терапии.

Наряду с выбором медикаментозной терапии и независимо от терапевтической стратегии решающее значение для увеличения массы тела имеет степень выраженности снижения HbA1c. Следующими факторами, кроме вышеприведенного, являются величина дозы при инсулинотерапии, а также частота развития гипогликемии у лиц с почти нормогликемическим состоянием. Компенсация обмена веществ у больных СД зачастую ориентирована только на снижение HbA1c и глюкозы крови. С самого начала при планировании терапии необходимо в максимальной степени уделять внимание мероприятиям по предупреждению увеличения массы тела.

Предупреждение увеличения массы тела в принципе является более легкой задачей, нежели снижение уже избыточной массы тела. Это особенно касается большинства пациентов с СД 2-го типа, чей пожилой возраст и наличие сопутствующих болезней со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата в значительной степени затрудняют, а иногда делают невозможной существенную потерю массы тела.

## Список літератури

1. Анциферов М.Б. Инициация инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2009. — № 5. — С. 3-5.

2. Бирюкова Е.В. Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа: возможности выбора и индивидуальный подход // Фарматека. — 2010. — № 16. — С. 46-52.

3. Оранская А.Н. Двухфазные инсулиновые аналоги: на что они способны при терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2011. — С. 48-55.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа: Практическое руководство для врачей. — М.: Дипак, 2010. — 92 с.

5. Каминский А.В. Своевременная инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 2(8). — С. 24-27.

6. Паньків В.І. Ефективність метформіну та аторвастатину в корекції показників вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 2(50). — С. 41-46.

7. Паньків В.І. Ефективність застосування ліраглутиду у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням в реальній клінічній практиці // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 6(62). — С. 91-101.

8. Петуніна Н.А., Трухіна Л.В. Принципи інсулінотерапії сахарного діабета 2-го типу // Лечащий врач. — 2010. — № 16. — С. 44-46.

9. Monnier L., Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: indications and modalities // Diabetes Metab. — 2006. — Vol. 32(1). — P. 7-13.

Отримано 19.05.15 ■

Генделека Г.Ф., Генделека А.Н.  
Одеський національний медичний університет

### ВПЛИВ ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАСИ ТІЛА

**Резюме.** У лекції розглядається вплив лікування цукро-знижувальними препаратами різних груп на масу тіла хворих на цукровий діабет 2-го типу. Наводяться схеми раціональної фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, ожиріння, раціональна фармакотерапія.

Hendeleka H.F., Hendeleka A.N.  
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

### INFLUENCE OF HYPOGLYCEMIC THERAPY ON THE BODY WEIGHT DYNAMICS

**Summary.** The lecture examines the impact of treatment with different groups of hypoglycemic drugs on the body weight of patients with type 2 diabetes mellitus. The schemes for rational pharmacotherapy of patients with type 2 diabetes mellitus are described.

**Key words:** diabetes mellitus, obesity, rational pharmacotherapy.