

Надмірна маса тіла в пацієнтів із цукровим діабетом: ризики чи можливості?

14 липня відбулася міжнародна онлайн-конференція «Сучасні підходи до лікування цукрового діабету 2 типу». У межах заходу велику увагу було приділено аспектам надлишкової маси тіла й ожиріння як із погляду загальної проблеми популяційного здоров'я, так і з позицій підходу до профілактики цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його лікування. Учасники конференції мали можливість поставити запитання й отримати вичерпні відповіді на них від провідних діабетологів зі світовим іменем. На запитання, пов'язані з проблемою ожиріння, відповів заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.



Б.М. Маньковський

? Якою є поширеність ожиріння в Україні та які несприятливі наслідки для здоров'я з ним пов'язані?

Згідно з епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я станом на 2016 рік, поширеність надлишкової маси тіла в нашій країні становила 57,3%, ожиріння – 21,7%, малорухливого способу життя – 14,4%. Добре відомо, що надлишкова маса тіла й ожиріння є провідними факторами ризику ЦД 2 типу, серцево-судинної патології, онкологічних захворювань тощо. Крім того, ожиріння часто ускладнює перебіг інших захворювань, зокрема й коронавірусної хвороби (COVID-19).

Достеменно відомо, що в осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням перебіг COVID-19 є значно тяжчим, частіше потребує інтубації та частіше спричиняє летальні наслідки, ніж в осіб, які мають нормальну вагу. Цьому є декілька пояснень. По-перше, в людей з ожирінням суттєво обмежується екскурсія діафрагми, що погіршує вентиляцію легень і посилює прояви дихальної недостатності. По-друге, жирова тканина містить значно більшу кількість рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту, через які відбувається інвазія вірусу до організму людини. Отже, що більше жирової тканини, то більше можливостей має вірус для проникнення в клітини організму, а також більше віріонів може потрапити до організму одночасно. Це збільшує вірусне навантаження, тому обтяжує перебіг інфекції.

Поряд із цим адипоцити жирової тканини здатні продукувати цілу низку біологічно активних речовин, включаючи й прозапальні медіатори – цитокіни. Коли в пацієнта спостерігається тяжкий перебіг COVID-19, паралельно відбувається викид великої кількості цитокінів – т. зв. цитокіновий шторм. Ризик розвитку такого стану та тяжкість його перебігу зростають в осіб з ожирінням, оскільки саме жирова тканина є місцем синтезу цитокінів.

На початковому етапі пандемії COVID-19 у групі ризику несприятливих наслідків переважно були особи похилого віку. Проте в США досить високий рівень показників смертності був і серед осіб віком 40-50 років. Дослідники припускають, що зростання летальності серед порівняно молодих осіб пов'язане саме з надзвичайно високою поширеністю ожиріння в цій країні, тобто в багатьох випадках перебіг COVID-19 у молодих осіб з ожирінням часто був тяжчим, аніж у пацієнтів похилого віку без ожиріння. Отже, ожиріння спричинило зсув тягаря критичного перебігу COVID-19 у бік молодших осіб.

? Як ожиріння пов'язане з ЦД 2 типу та яким чином воно впливає на його перебіг?

Ожиріння та надлишкова маса тіла є факторами, що спричиняють розвиток ЦД 2 типу. Проте це модифіковані фактори ризику, котрі можна корегувати за допомогою зміни способу життя та призначення відповідної терапії. Нормалізація маси тіла не лише знижує ризик розвитку ЦД 2 типу, вона є необхідною умовою успішного лікування цього захворювання. Сьогодні основний принцип терапії ЦД 2 типу – зниження сумарного ризику розвитку ускладнень. Відповідно до чинного наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2 типу», цієї мети можна досягти завдяки:

- 1) нормалізації глікемії без гіпоглікемії (цільовий рівень $HbA_{1c} \leq 7\%$ для більшості пацієнтів);
- 2) зниженню маси тіла (індекс маси тіла $\leq 25 \text{ кг/м}^2$);
- 3) нормалізації артеріального тиску ($< 140/80 \text{ мм рт. ст.}$);
- 4) нормалізації ліпідного профілю крові (загальний холестерин $< 4,5 \text{ ммоль/л}$; ліпопротеїни низької щільності $< 2,5 \text{ ммоль/л}$; ліпопротеїни високої щільності $> 10 \text{ ммоль/л}$).

Отже, нормалізація маси тіла є другим за своєю значущістю фактором у лікуванні осіб із ЦД 2 типу.

? На які ланки патогенезу ЦД 2 типу дають змогу впливати сучасні цукрознижувальні препарати?

Добре відомо, що патогенез розвитку ЦД 2 типу має два ключові дефекти – порушення синтезу інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози та зниження чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність). Поєднання цих станів і зумовлює зростання рівня глікемії та розвиток захворювання.

Вважається, що у 80-85% випадків безпосередньою причиною виникнення ЦД 2 типу є ожиріння та надлишкова маса тіла.

Зазвичай діабет починає розвиватися ще задовго до підвищення рівня глікемії, проте наростання інсулінорезистентності тривалий час компенсується гіперінсулініемією. Далі настає момент, коли посиленої секреції інсуліну стає недостатньо для компенсації інсулінорезистентності, та й сама підшлункова залоза вже не в змозі підтримувати синтез інсуліну на постійно високому рівні.

Звісно, певну роль у розвитку захворювання відіграють порушення обміну інкретинів, нейромедіаторів, підвищення реабсорбції глюкози нирками, посилення метаболізму жирів і зростання вмісту вільних жирних кислот у крові.

Сьогодні велике значення в патогенезі ЦД 2 типу має зниження інкретинового ефекту. Його роль полягає у виділенні значно більшої кількості інсуліну у відповідь на пероральне вживання глюкози порівняно з її внутрішньовенним введенням. За це явище відповідає низка гормонів травного тракту – інкретини. Вони секретуються L-клітинами шлунково-кишкового тракту під час уживання їжі та посилюють глюкозостимульоване вивільнення інсуліну. Значення інкретинового ефекту полягає в підготовці β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози до прогнозованого зростання глікемії у відповідь на вживання їжі. Якщо зростання глікемії не відбудеться (наприклад, у разі вживання низькоуглеводної їжі), посилення викиду інсуліну в кров також не станеться, тобто вплив інкретинів на стимуляцію синтезу інсуліну є глюкозозалежним.

Основну роль у розвитку інкретинового ефекту має глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1); він пригнічує синтез контрінсулярного гормону глюкагону, підсилює синтез інсуліну, сповільнює моторику шлунково-кишкового тракту, активує центр насичення головного мозку.

Зазначених ефектів ГПП-1 можна досягти за рахунок застосування синтетичних агоністів рецепторів ГПП-1 або синтетичних аналогів ендogenous ГПП-1. У клінічній практиці тривалий час застосовують ліраглутид – аналог ендogenous ГПП-1 із гомологічністю молекулярної структури 97%.

Ліраглутид чинить таку саму біологічну дію, як і нативний ГПП-1. Насамперед це стосується стимуляції синтезу інсуліну; дуже важливо, що ця стимуляція є глюкозозалежною, тобто посилення синтезу інсуліну відбувається відповідно до підвищення рівня глюкози крові. Наприклад, якщо рівень глікемії нормальний або знижений, посилення синтезу інсуліну у відповідь на прийом ліраглутиду не відбувається. Така особливість дії ліраглутиду мінімізує ризик розвитку гіпоглікемії, а рівень безпеки вигідно відрізняє його від препаратів групи сульфонілсечовини. Механізм дії останніх забезпечується стимуляцією синтезу інсуліну незалежно від рівня глюкози

крові, що цілком прогнозовано супроводжується зростанням ризику гіпоглікемії на тлі їх прийому.

Ліраглутид пригнічує синтез глюкагону – одного з гормонів – антагоністів інсуліну, що синтезується α -клітинами Лангерганса підшлункової залози. Глюкагон зв'язується зі специфічними глюкагоновими рецепторами клітин печінки, що спричиняє стимуляцію глюконеогенезу (за рахунок катаболізму депонованого в печінці глікогену) та підвищення глікемії.

Активізація ліраглутидом центру насичення головного мозку дає змогу отримати відчуття насичення при споживанні меншої кількості їжі. Цим ефектом пояснюють зниження маси тіла на тлі прийому цього препарату. Контроль ваги при ЦД 2 типу є другим за важливістю параметром після контролю HbA_{1c} .

Навіть незначне (на 5-10%) зниження ваги сприяє нормалізації артеріального тиску, зменшенню толерантності до глюкози, нормалізації ліпідного профілю крові, покращенню функції лівого шлуночка, усуває симптоми обструктивного апное під час сну.

Отже, дуже важливо, щоб цукрознижувальні препарати, котрі застосовуються в лікуванні ЦД 2 типу, не підвищували масу тіла, а сприяли її зниженню. Саме аналоги ГПП-1 відповідають таким вимогам.

? Які переваги має ліраглутид порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами?

У дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ліраглутид продемонстрував здатність знижувати ризик серцево-судинної смерті, причому в пацієнтів, які мали серцево-судинні захворювання на момент залучення до дослідження, позитивний ефект ліраглутиду був вираженішим порівняно з особами, котрі не мали ураження серцево-судинної системи. На сьогодні лише два цукрознижувальні препарати мають доведену здатність зменшувати ризик серцево-судинної смерті – ліраглутид та емпагліфлозин (група інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу).

Якщо підсумувати ключові зміни, внесені експертами Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) в алгоритм лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, то можна констатувати закріплення однієї з ключових позицій за препаратами групи аналогів ГПП-1. Аналоги ГПП-1 характеризуються найвищим рівнем доказовості в плані зниження ризику великих кардіоваскулярних подій (MACE) у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу (перенесений інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, нестабільна стенокардія зі змінами на електрокардіограмі, ішемія міокарда, підтверджена даними візуалізаційного дослідження чи стрес-тесту, перенесена ревааскуляризація коронарних, сонних або периферичних артерій), для котрих MACE становлять найбільшу загрозу. Для зниження ризику MACE призначення аналогів ГПП-1 може також бути розглянуте в пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованого серцево-судинного захворювання за наявності індикаторів високого ризику, а саме в пацієнтів віком ≥ 55 років з істотним ($> 50\%$) стенозом коронарних, сонних артерій чи артерій нижніх кінцівок, гіпертрофією лівого шлуночка, значенням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ або альбумінурією. Аналоги ГПП-1 насамперед доцільно рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з вираженими клінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, а також хворим із надлишковою масою тіла й ожирінням.

? Якщо можна застосовувати ліраглутид із метою лікування ожиріння в пацієнтів із ЦД 2 типу, то яка схема його призначення?

Дозування препарату в такому випадку має становити 1,8 мг/добу. Дозу ліраглутиду поступово підвищують, починаючи з 0,6; 1,2; 1,8 мг. Така схема призначення дає змогу мінімізувати ризик небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту.

Підготував В'ячеслав Килимчук

