

# Возможность достижения нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: сравнение медикаментозного и хирургического методов лечения

И.А. Скляник<sup>1</sup>, Е.А. Шестакова<sup>1</sup>, А.В. Юрасов<sup>2</sup>, Ю.И. Яшков<sup>3</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центральная клиническая больница № 1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», Москва, Россия;

<sup>3</sup>АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Сравнить эффективность хирургического (бариатрические шунтирующие операции) и медикаментозного (лираглутид 3,0 мг/сут) методов коррекции гликемии и ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в течение 6 мес.

**Материалы и методы.** Пациенты с СД2 и ожирением разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), длительности ожирения, длительности СД2 и структуре предшествовавшей сахароснижающей терапии: I группа («Операция») – пациенты, которым проведена комбинированная бариатрическая операция (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование;  $n=23$ ) и II группа («Лираглутид») – пациенты, которым к предшествующей терапии добавлен агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид в дозе 3,0 мг/сут ( $n=23$ ). До и через 6 мес после начала лечения у пациентов оценены антропометрические показатели (масса тела, рост, ИМТ), уровень HbA1c, инсулинорезистентность (ИР) методом оценки M-индекса в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Когда пациенты достигли нормализации углеводного обмена (гликемия  $\leq 6,5$  ммоль/л натощак,  $\leq 8$  ммоль/л постпрандиально), антигипергликемическую терапию постепенно отменяли.

**Результаты и обсуждение.** Как лираглутид 3,0 мг/сут, так и комбинированные бариатрические операции приводили к достижению целевого значения HbA1c через 6 мес наблюдения (HbA1c 6,2 и 6,3%, соответственно). В группе «Операция» сахароснижающая терапия отменена у 82,6% пациентов на фоне более значимого снижения массы тела и ИР, а в группе «Лираглутид» – у 78,3% пациентов, преимущественно получавших моно- и двухкомпонентную сахароснижающую терапию. Наиболее значимые различия между группами получены в ИМТ (-8,9 кг/м<sup>2</sup> в группе «Операция» против -3,8 кг/м<sup>2</sup> в группе «Лираглутид»;  $p<0,05$ ) и M-индексе (+3,9 в группе «Операция» против +0,2 в группе «Лираглутид»;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с ожирением и СД2 комбинированные бариатрические операции оказались более эффективны в снижении массы тела и коррекции ИР, но сопоставимы по сахароснижающему эффекту с добавлением лираглутида 3,0 мг/сут к предшествующей терапии. Эффект лираглутида 3,0 мг/сут наиболее выражен у пациентов с моно- и двухкомпонентной сахароснижающей терапией.

*Ключевые слова:* лираглутид, билиопанкреатическое шунтирование, гастрошунтирование, сахарный диабет, ожирение.

*Для цитирования:* Скляник И.А., Шестакова Е.А., Юрасов А.В. и др. Возможность достижения нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: сравнение медикаментозного и хирургического методов лечения. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 34–38. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000375

## Glycemia normalization in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: bariatric surgery vs pharmacological therapy

I.A. Sklyanik<sup>1</sup>, E.A. Shestakova<sup>1</sup>, A.V. Yurasov<sup>2</sup>, Yu.I. Yashkov<sup>3</sup>, M.V. Shestakova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital No. 1 of Russian Railways, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

**Aims.** To compare glucose-lowering and weight reduction capacity of bypass operations (gastric bypass (GB), biliopancreatic diversion (BPD)) vs GLP-1 agonist liraglutide 3.0 mg (models of maximum incretin effect) for 6 months.

**Materials and methods.** 46 patients with type 2 diabetes and long history ( $\geq 10$  years) of obesity were divided into 2 groups: surgery-group ( $n=23$ ) and liraglutide-group ( $n=23$ ), where liraglutide 3.0 mg in dose-escalation manner was added to baseline glucose-lowering therapy. Anthropometric parameters, HbA1c and insulin resistance (IR) by hyperinsulinemic euglycemic clamp (M-value) were measured before and 16 weeks after the intervention. With the stabilization of glycemia ( $\leq 6.5$  mmol/l at fasting state,  $\leq 8$  mmol/l postprandial) the initial glucose-lowering therapy was canceled.

**Results and discussion.** Both surgery and liraglutide 3.0 mg provided target HbA1c in 16 weeks. Bypass operations led to elimination of glucose-lowering therapy in 82.6% patients due to a more significant weight reduction and decrease in IR. In liraglutide-group previous glucose-lowering therapy was cancelled in 78.3% patients, mainly receiving baseline mono- and two-component therapy. The most significant difference between interventions was achieved in BMI (-8.9 kg in surgery group vs -3.8 kg in liraglutide group,  $p<0.05$ ) and M-value (+3.9 in surgery vs +0.2 in liraglutide,  $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Bypass operations are more effective in reducing body weight and insulinresistance, but similar in glucose-lowering effect comparing with adding liraglutide 3.0 mg to the initial glucose-lowering therapy in patients with obesity and type 2 diabetes. Liraglutide 3.0 mg glucose-lowering effect is more prominent in patients initially receiving mono- and two-component therapy.

*Keywords:* liraglutide, biliopancreatic diversion, gastric bypass, diabetes mellitus, obesity.

*For citation:* Sklyanik I.A., Shestakova E.A., Yurasov A.V., et al. Glycemia normalization in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: bariatric surgery vs pharmacological therapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 34–38. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000375

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
 БПШ – билиопанкреатическое шунтирование  
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
 ГШ – гастрощунтирование  
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
 ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
 ИР – инсулинорезистентность  
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины  
 СД – сахарный диабет  
 HbA1c – гликированный гемоглобин

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – хроническое заболевание, распространение которого достигло масштабов эпидемии. К настоящему времени в арсенале у врача имеется множество опций для успешного лечения СД 2-го типа.

С 2017 г. в российских «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», выпуск 8, для пациентов с СД 2-го типа и ожирением предусмотрена возможность хирургического лечения ожирения – бариатрическая хирургия [1]. Для таких пациентов наибольшую эффективность показали комбинированные операции (сочетающие рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты) – гастрощунтирование (ГШ) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ). По данным различных исследований, частота достижения ремиссии СД 2-го типа после ГШ достигает 85%, после БПШ – 95%. При этом почти во всех случаях, когда ремиссия не наступает, контроль гликемии улучшается – снижается уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшаются дозы сахароснижающих препаратов. Один из основных механизмов нормализации углеводного обмена после комбинированных операций – ускоренный пассаж пищи до дистальных отделов тощей кишки, где происходит секреция гормонов инкретинового ряда, в первую очередь глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [2]. В свою очередь ГПП-1, являясь инкретиновым гормоном, повышает секрецию эндогенного инсулина, что и приводит к снижению гликемии. Учитывая несомненную роль повышенной секреции ГПП-1 в развитии ремиссии СД 2-го типа после бариатрических операций, представляет интерес возможность нормализации углеводного обмена путем медикаментозного увеличения концентрации в крови этого инкретинового гормона. В настоящее время зарегистрирован новый класс антидиабетических препаратов – агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), которые создают повышенную фармакологическую концентрацию ГПП-1 в крови больного человека и оказывают сахароснижающее действие. При этом лишь один препарат зарегистрирован в качестве агента, который рекомендован не только для лечения СД 2-го типа, но и для снижения массы тела, – это лираглутид в дозе 3,0 мг/сут [3].

**Цель.** Сравнить эффективность хирургического (бариатрические шунтирующие операции) и медикаментозного (лираглутид 3,0 мг/сут) методов коррекции гликемии и ожирения у пациентов с СД 2-го типа в течение 6 мес.

### Сведения об авторах:

*Шестакова Екатерина Алексеевна* – к.м.н., в.н.с. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0001-6612-6851

*Юрасов Анатолий Владимирович* – д.м.н., зав. операционным отд. ЦКБ №1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»; eLibrary SPIN: 2829-1377

*Яшков Юрий Иванович* – д.м.н., проф., рук. службы «Хирургия ожирения» АО «Центр эндохирургии и литотрипсии»; ORCID: 0000-0002-4798-118X;

*Шестакова Марина Владимировна* – д.м.н., проф., академик РАН, дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0003-3893-9972

## Материалы и методы

**Дизайн исследования:** проспективное нерандомизированное открытое сравнительное исследование.

### Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м<sup>2</sup>;
- отсутствие выраженной декомпенсации углеводного обмена у лиц с СД 2-го типа (HbA1c <9,5%);
- известная длительность ожирения >10 лет;
- подписанное информированное согласие.

### Критерии не включения:

- СД 1-го типа и другие специфические виды СД;
- предиабетические нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак);
- ожирение, связанное с другими эндокринными заболеваниями или приемом лекарственных средств;
- прием арГПП-1 (для группы медикаментозной терапии);
- отсутствие у пациента возможности осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

**Условия проведения.** Набор пациентов производился во время амбулаторного приема на базе столичных учреждений: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Центральная клиническая больница № 1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», АО «Центр эндохирургии и литотрипсии». Все лабораторные и инструментальные исследования и медицинские вмешательства проведены на базе лаборатории клэмп-технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Бариатрические операции проведены на базе Центральной клинической больницы № 1 – филиала НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, АО «Центр эндохирургии и литотрипсии».

**Продолжительность исследования.** Включение пациентов в исследование проводилось с декабря 2016 г. по январь 2018 г. Обследование пациентов проводилось до августа 2018 г.

**Анализ в группах.** Сформированы две группы: пациенты, которым проведена шунтирующая операция (группа «Операция»), и пациенты, которым к исходной сахароснижающей терапии добавлен лираглутид в дозе 3,0 мг/сут (группа «Лираглутид»). Набор групп проводился параллельно: каждому пациенту, включенному в группу «Операция», осуществлялся подбор максимально сопоставимого пациента по возрасту, ИМТ, длительности ожирения, длительности СД 2-го типа и структуре предшествовавшей сахароснижающей терапии в группе «Лираглутид».

### Контактная информация:

*Скляник Игорь Александрович* – аспирант, н.с. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; тел.: +7(906)039-47-47; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7768-4717

Основные конечные точки исследования – значение HbA1c и ИМТ через 6 мес после оперативного вмешательства или назначения лираглутида 3,0 мг/сут.

Дополнительные исходы исследования – изменение уровня инсулинорезистентности (ИР), изменение схемы и структуры сахароснижающей терапии через 6 мес после интервенции.

Описание медицинского вмешательства. Пациентам, включенным в группу медикаментозного лечения, к предшествующей сахароснижающей терапии добавлен лираглутид 3,0 мг/сут, после чего в течение 6 мес в амбулаторном режиме (посещение врача 1 раз в месяц) на основе данных самоконтроля гликемии проводилась коррекция сахароснижающей терапии.

Пациентам после хирургического вмешательства также в амбулаторном режиме (посещение врача 1 раз в месяц) проводилась коррекция сахароснижающей терапии на основе данных самоконтроля гликемии.

Исходно и через 6 мес после проведенного лечения всем пациентам проводили антропометрическое исследование (измерение роста, массы тела, ИМТ); измерение уровня HbA1c методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США); оценивалась выраженность ИР методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Методология теста описана в работе Е.А. Шестаковой и соавт. [4]. Уровень ИР (М-индекс) отражает количество поглощаемой глюкозы одним килограммом тела пациента в минуту (мг/кг в минуту). Градациями степени тяжести ИР по данным М-индекса приняты следующие значения:  $\leq 2$  – тяжелая,  $>2-4$  – средняя;  $>4-6$  – легкая степень,  $>6$  – нет ИР [5].

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №7 от 10.10.2016 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ. Расчет размера выборок не проводился. Статистическая обработка выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics v 23 (IBM, США). Для определения различия между связанными выборками (до интервенции и через 6 мес после) использовался W-критерий Вилкоксона. Для определения различий между несвязанными выборками (между группами «Операция» и «Лираглутид») использовался критерий Манна–Уитни. Для контроля групповой вероятности ошибки проведена коррек-

**Таблица 1. Исходные характеристики антропометрии и ИР в группах, Me [25-й; 75-й перцентили]**

Параметр	Группа		p
	«Операция»	«Лираглутид»	
Пол, м/ж, n	8/15	10/13	
Возраст, годы	51,0 [46,9; 58,0]	53,0 [48,8; 59,0]	0,243
Масса тела, кг	110,5 [99,1; 131,2]	113,7 [101,9; 146,0]	0,144
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	40,1 [35,4; 44,0]	41,0 [34,9; 44,9]	0,512
Длительность ожирения, годы	18,0 [11,5; 23,0]	16,0 [11,0; 21,0]	0,105
Длительность СД 2-го типа, годы	13,5 [11,2; 17,4]	14,2 [11,5; 19,0]	0,451
М-индекс	1,3 [0,7; 1,9]	2,1 [1,2; 2,7]	0,071
Вид операции, БПШ/ГШ, n	13/10	–	–

ция на множественное тестирование (метод Холма–Бонферрони). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) значения. Достоверный уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Всего в исследование включено 46 пациентов: 23 пациента, которым проведена хирургическая операция, и 23 пациента, которым назначен лираглутид 3,0 мг/сут. В табл. 1 отражена антропометрическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Основные результаты исследования. В нашей работе обе исследуемые группы достигли целевого значения HbA1c через полгода после инициации вмешательства (табл. 2). ИМТ значимо больше снизился у пациентов после оперативного вмешательства.

Дополнительные результаты исследования. У пациентов в обеих группах в течение 6 мес отменены препараты сульфонилмочевины, а также базальный инсулин. Терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) в группе лираглутида отменена в связи с тем, что комбинация арГПП-1 и

**Таблица 2. Изменение лабораторных и антропометрических показателей пациентов через 6 мес после интервенции, Me [25-й; 75-й перцентили]**

Показатель	«Операция» (n=23)			«Лираглутид» (n=23)		
	исходно	через 6 мес	Δ	исходно	через 6 мес	Δ
Гликемия натощак, ммоль/л	9,8 [8,1; 12,4]	6,1 [5,1; 7,3]*	-3,4 [-2,9; -4,2]	9,9 [7,3; 11,5]	6,3 [5,4; 6,7]*	-3,1 [-2,4; -5,1]
HbA1c, %	8,2 [7,5; 9,2]	6,3 [5,8; 6,7]*	-1,8 [-1,2; -2,5]	7,9 [7,4; 8,9]	6,2 [5,9; 7,3]*	-1,7 [-1,0; -2,2]
М-индекс, мг/кг/мин	1,3 [0,7; 1,9]	5,1 [4,3; 5,4]*	3,9 [3,1; 4,3]	2,1 [1,2; 2,7]	2,4 [1,2; 3,1]	0,2 [-0,1; 0,6]**
Масса тела, кг	112,5 [99,1; 131,2]	87,5 [79,5; 101,2]*	-28,2 [-23,4; -35,3]	113,7 [101,9; 146,0]	103,5 [96,0; 130,3]*	-11,3 [-8,2; -23,5]**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	40,1 [35,4; 44,0]	31,4 [29,1; 35,4]*	-8,9 [-6,1; -11,2]	41,0 [34,9; 44,9]	37,4 [33,1; 41,7]*	-3,8 [-2,9; -4,7]**

Примечания. \* –  $p < 0,05$  между исходным значением и показателем через 6 мес внутри каждой группы; \*\* –  $p < 0,05$  между динамикой показателей (Δ) через 6 мес между группами. Δ – разница между значением параметра через 6 мес после интервенции и его исходным значением.

**Таблица 3. Изменение схемы сахароснижающей терапии**

Препараты	«Операция» (n=23)		«Лираглутид» (n=23)	
	исходно, n (%)	через 6 мес, n (%)	исходно, n (%)	через 6 мес, n (%)
Метформин	20 (86,9)	4 (17,4)	15 (65,2)	5 (21,7)
ПСМ	13 (56,5)	0	14 (60,9)	0
иНГЛТ-2	6 (26,1)	1 (4,3)	5 (21,7)	2 (8,7)
иДПП-4	10 (43,5)	2 (8,7)	9 (39,1)	0
Базальный инсулин	3 (13,0)	0	5 (21,7)	0

*Примечания.* ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

**Таблица 4. Изменение структуры сахароснижающей терапии (не учитывая лираглутид)**

Терапия	«Операция» (n=23)		«Лираглутид» (n=23)	
	исходно, n (%)	через 6 мес, n (%)	исходно, n (%)	через 6 мес, n (%)
Одно-компонентная	3 (13,0)	1 (4,3)	5 (21,7)	3 (13,0)
Двух-компонентная	11 (47,8)	3 (13,0)	11 (47,8)	2 (8,7)
Трех-компонентная	9 (39,2)	0	7 (30,5)	0

*Примечание.* Лираглутид 3,0 мг/сут не включен в структуру сахароснижающей терапии, так как в данном исследовании назначение препарата являлось моделированием усиления инкретинового эффекта после шунтирующих бариатрических операций.

иДПП-4 нерациональна [1]. Изменения схемы и структуры сахароснижающей терапии отражены в **табл. 3 и 4**.

Уровень ИР значительно снизился у пациентов после бариатрических операций (М-индекс до операции 1,3 мг/кг/мин, что соответствует тяжелой степени ИР; после операции – 5,1 мг/кг/мин, что соответствует легкой степени ИР), тогда как у пациентов в группе «Лираглутид» уровень ИР значительно не изменился (**см. табл. 2**).

## Обсуждение

В нашей работе показано, что лираглутид в дозе 3,0 мг/сут и шунтирующие операции имеют схожий сахароснижающий эффект через 6 мес после интервенции, при том что снижение массы тела значительно больше в группе пациентов, которым проведена шунтирующая операция.

Причины нормализации гликемии после проведения шунтирующих операций включают несколько компонентов: увеличение секреции гормонов инкретинового ряда и последующее повышение секреции инсулина, улучшение чувствительности тканей к инсулину, снижение энергетической ценности принимаемой пищи и др. [6]. Одним из наиболее важных механизмов является стимулирование ускоренным пассажем пищи L-клеток дистального отдела подвздошной кишки, секретирующих ГПП-1. Терапевтические возможности поддержания и увеличения секреции ГПП-1 представлены двумя группами препаратов: 1) иДПП-4, удлиняющими период жизни эндогенного ГПП-1; 2) арГПП-1, являющимися экзогенным синтезированным аналогом ГПП-1. Данные классы включают несколько наименований препаратов,

однако в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован арГПП-1 лираглутид в дозе 3,0 мг/сут, который, в отличие от лираглутида 1,8 мг/сут, применяется для медикаментозного лечения ожирения. Таким образом, лираглутид в дозе 3,0 мг/сут – единственный зарегистрированный в России препарат как для лечения СД, так и для снижения массы тела. Учитывая схожесть механизмов действия шунтирующих операций и лираглутида 3,0 мг/сут, мы решили провести данное исследование.

По данным литературы, эффект хирургических вмешательств превалирует над медикаментозной терапией как во влиянии на массу тела, так и в сахароснижающем эффекте [7–9]. Однако в большинстве исследований в группах сравнения с хирургическим вмешательством медикаментозная терапия крайне разнородна, при этом препараты инкретинового ряда использовались лишь у малой части пациентов.

Мы нашли только одно исследование, напрямую сравнивающее эффект лираглутида и бариатрической хирургии [10]. Главный вывод исследования состоял в том, что бариатрические операции эффективнее медикаментозной терапии лираглутидом как в снижении массы тела, так и в достижении целевых показателей углеводного обмена. Однако указанное исследование имело ряд отличий от нашего: 1) работа носила ретроспективный характер; 2) в анализ вошли не только шунтирующие, но и рестриктивные операции; 3) главное отличие и, возможно, основная причина расхождения результатов наших исследований состоит в том, что авторы использовали меньшие дозы лираглутида (1,2 и 1,8 мг/сут), в то время как в нашем исследовании использовалась доза 3,0 мг/сут, обеспечивающая наибольший инкретиновый эффект и максимальное влияние на массу тела.

По результатам нашего исследования в обеих группах больных отмечался выраженный сахароснижающий эффект – достижение нормогликемии у 82,6% пациентов в группе хирургического вмешательства и у 78,3% в группе лираглутида. При этом масса тела, ИМТ и степень ИР (по М-индексу) достоверно более значимо снизились в группе «Операция» по сравнению с группой «Лираглутид». Видимо, механизм нормализации гликемии при шунтирующих операциях в большей степени обусловлен устранением ИР и снижением массы тела, нежели стимуляцией секреции инсулина, в то время как лираглутид, обеспечив фармакологическую концентрацию ГПП-1, позволил достичь сходного снижения гликемии, не изменив при этом степени ИР. Таким образом, можно предположить, что в группе, получающий лираглутид, инкретиновый эффект и влияние на функцию бета-клеток поджелудочной железы более выражены, чем у пациентов после хирургического лечения.

Полученные данные о нейтральном влиянии лираглутида 3,0 мг/сут на чувствительность к инсулину не находят подтверждения в литературе [11]. Действительно, прямое действие лираглутида на ИР через каскад инсулинового сигнала остается предметом дискуссий [12], однако снижение массы тела при использовании препарата должно вести к повышению чувствительности тканей к инсулину, что и показано в ряде исследований [13]. Одним из объяснений наших результатов может являться то, что число пациентов, получающих метформин, патогенетически влияющий на ИР, при назначении лираглутида снизилось почти в 3 раза. И, несмотря на то что метформин отменен за 24 ч до проведения клэмп-теста, некоторое остаточное влияние исключить нельзя.

Когда мы видим эффект от медикаментозной терапии, схожий с хирургическим вмешательством, возникает закономерный вопрос: может ли медикаментозное лечение

препаратами, создающими высокую концентрацию ГПП-1 в организме человека, полностью заменить по своему эффекту бариатрические операции? Предположительно, да, но потребуются дополнительные исследования с включением большего количества больных.

Мы стоим на пороге появления новых арГПП-1; более того, активно разрабатываются препараты, направленные на активацию не только ГПП-1, но и одновременно других гормонов инкретинового ряда (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида) [14]. Вероятно, через несколько лет (десятилетий?) фармацевтическая индустрия продвинется настолько, что мы получим в распоряжение препарат, по сахароснижающему эффекту и по влиянию на массу тела сопоставимый с бариатрической хирургией. До этого же времени врачу необходимо персонализированно подходить к выбору медикаментозного или хирургического пути лечения пациента с ожирением и СД 2-го типа.

**Ограничения исследования.** В первую очередь, дизайн работы был открытым нерандомизированным. В то же время исследование было проспективным, в связи с чем рандомизация в работе, где сравниваются медикаментозный и хирургический вид лечения, противоречила бы правилам этики.

Мы предположили, что терапия лираглутидом 3,0 мг/сут оказывает больший эффект на функцию бета-клеток, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение гипергликемического клэмп-теста.

Кроме того, ограничением исследования является размер выборки. Однако, учитывая, что в исследовании прове-

дена коррекция на множественное тестирование (метод Холма–Бонферрони), мы предполагаем, что полученные результаты клинически достоверны.

## Заключение

У пациентов с ожирением и СД 2-го типа шунтирующие бариатрические операции оказались более эффективны в снижении массы тела, но сопоставимы по сахароснижающему действию с добавлением лираглутида 3,0 мг/сут к предшествующей терапии. Эффект лираглутида 3,0 мг/сут наиболее выражен у пациентов с моно- и двухкомпонентной сахароснижающей терапией.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность медбрату ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Гаспаряну Араму Гагиковичу и медицинской сестре ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Запеченок Марине Геннадьевне, принимавшим участие в проведении клэмп-тестов.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-15-01435 «Ожирение и сахарный диабет: поиск протективных генетических, гормонально-метаболических и молекулярно-клеточных факторов, препятствующих развитию сахарного диабета у лиц с ожирением»).*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1-121 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 8th ed. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellit*. 2017;20(1S):1-121 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20171S8
2. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(8):465-77. doi: 10.1038/nrendo.2015.84
3. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892
4. Шестакова Е.А., Складник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения – с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(5):344-53 [Shestakova EA, Sklyanik IA, Panevina AS, Shestakova MV. Is Absence of Carbohydrate Metabolism Disorders in Patients with Prolonged History of Obesity due to Low Insulin Resistance or Preserved Insulin Secretion? *Ann Russ Acad Med Sci*. 2018;73(5):344-53 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1027
5. Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2009 [Mayorov AYU. Condition of insulinresistance in the evolution of type 2 diabetes mellitus (dissertation). Moscow, 2009 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004301554> (Ссылка активна на 20.05.2019).
6. Шестакова М.В., Складник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2017;89(10):4-11 [Shestakova MV, Sklyanik IA, Dedov II. Is it possible to achieve sustained remission or cure of type 2 diabetes mellitus in the 21st century? *Therapeutic Archive*. 2017;89(10):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789104-11
7. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 3-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-13. doi: 10.1056/NEJMoa1401329
8. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347(oct22 1):f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934
9. Wu G, Cai B, Yu F, Fang Z, Fu X, Zhou H, et al. Meta-analysis of bariatric surgery versus non-surgical treatment for type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget*. 2016;7(52). doi: 10.18632/oncotarget.11961
10. Cotugno M, Nosso G, Saldalamacchia G, Vitagliano G, Griffò E, Lupoli R, et al. Clinical efficacy of bariatric surgery versus liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe obesity: a 12-month retrospective evaluation. *Acta Diabetol*. 2015;52(2):331-6. doi: 10.1007/s00592-014-0644-5
11. Kalra S, Kalra B, Kumar S, Sharma A. Managing insulin resistance: role of liraglutide. *Clin Pharmacol*. 2010;2:131-4. doi: 10.2147/CPAA.S10496
12. Yamazaki S, Satoh H, Watanabe T. Liraglutide Enhances Insulin Sensitivity by Activating AMP-Activated Protein Kinase in Male Wistar Rats. *Endocrinology*. 2014;155(9):3288-301. doi: 10.1210/en.2013-2157
13. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of Liraglutide Treatment in Overweight and Obese Older Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3276-82. doi: 10.2337/dc13-0354
14. Usui R, Yabe D, Seino Y. Twincretin as a potential therapeutic for the management of type 2 diabetes with obesity. *J Diabetes Investig*. 2019. doi: 10.1111/jdi.13005

Поступила 21.05.19