

(8 мг кандесартана были заменены на 40 мг телмисартана,  $n=38$ ) и группу кандесартана (без изменения терапии,  $n=47$ ). Пациенты, получавшие терапию тиазолидиндионами, в исследование не включались. Длительность исследования составила 3 месяца.

В отличие от кандесартана, телмисартан приводил к значимому снижению инсулинорезистентности (снижению индекса HOMA-IR,  $p<0,01$ ), повышению уровня адипонектина ( $p<0,01$ ) и снижению маркера оксидативного стресса — уровня перекисных липидов ( $p<0,01$ ) у пациентов с ожирением, однако не в общей группе пациентов. Основываясь на данных о том, что PPAR $\gamma$  наиболее широко экспрессируется в жировой ткани и фармакологические эффекты их агонистов наиболее ярко выражены у пациентов с ожирением, данные представленного исследования свидетельствуют о наличии у телмисартана PPAR $\gamma$ -стимулирующего действия, проявляющегося в клинических условиях. Указанные положительные эффекты телмисартана могут определять его потенциальную эффективность для профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом.

В ряде исследований показано повышение концентрации холестерина ЛПВП на фоне терапии глитазонами, однако точный механизм данного эффекта остается невыясненным. В настоящей работе значимого изменения уровня холестерина ЛПВП в группе телмисартана выявлено не было.

В предшествующих исследованиях показано, что пиоглитазон способен снижать уровень перекисного окисления липидов. В связи с этим значимое снижение уровня перекисных липидов на фоне терапии телмисартаном в представленной работе может, по крайней мере частично, быть опосредовано активацией PPAR $\gamma$ , хотя делать заключительный вывод об этом пока преждевременно. Другим объяснением этого результата может быть высокая липофильность телмисартана, обеспечивающая его большую антиоксидантную способность по сравнению с остальными АРА.

В настоящее время имеется немало клинических исследований, посвященных метаболическим эффектам телмисартана, однако большинство из них предоставляют непостоянные и противоречивые результаты. Например, в одном из исследований показано, что изменение терапии с валсартана или кандесартана на телмисартан приводит к улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией, тогда как в другом метаболический эффект телмисартана и лозартана описывается как нейтральный. Эти противоречия могут объясняться различными популяциями пациентов, а также наличием таких вмешивающихся факторов, как раса, индекс массы тела, уровень гликемического контроля и т.д. Для решения имеющихся противоречий и уточнения метаболических эффектов телмисартана требуются дальнейшие крупные перекрестные исследования.

### **Ксеникал 120 мг улучшает контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с или без сопутствующего снижения массы тела**

Xenical 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss

S. Jacob, M. Rabbia, M.K. Meier, J. Hauptman

Diabetes Obes Metab 2009; 11(4): 361–71

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) ассоциированы с повышением заболеваемости и смертности. Так, согласно недавним оценкам, только в Великобритании выявлена взаимосвязь ожирения с 30 000 смертельных исходов. Умеренное (5–10%) снижение массы тела у тучных пациентов с СД2 способствует улучшению контроля гликемии, снижению дислипидемии и гипертензии, а также увеличению ожидаемой продолжительности жизни. К сожалению, многие препараты для лечения СД2 приводят к повышению массы тела (инсулин, секретагоги), а другие либо нейтральны в ее отношении (ингибиторы дипептидилпептидазы IV), либо способствуют ее незначительному снижению (метформин, эксенатид). Кроме того, показано, что пациентам с СД2 сложнее снижать и поддер-

живать массу тела, чем пациентам с избыточной массой без диабета.

Согласно недавним научным данным, применение ингибитора желудочно-кишечных липаз Ксеникала у пациентов с ожирением и СД2 приводит к улучшению контроля гликемии и снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA $_{1c}$ ), причем данный эффект является относительно независимым от снижения массы тела и может быть опосредован улучшением чувствительности к инсулину в результате снижения концентрации свободных жирных кислот в крови.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния орлистата на снижение массы тела у пациентов с СД2, а также определение, являются ли изменения параметров гликемии на фоне приема Ксеникала независимыми от снижения

массы. Был проведен ретроспективный анализ объединенных данных семи многоцентровых, двойных слепых, плацебо контролируемых исследований, включавших пациентов с СД2 в возрасте от 18 до 70 лет, получавших лечение метформином, препаратами сульфонилмочевины или инсулином. Критериями включения являлись: индекс массы тела (ИМТ) от 27 до 43 кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> от 6,5 до 13%, стабильная масса тела в течение не менее 3 месяцев. К проводимой терапии добавлялся Ксеникал 120 мг (Ксеникал, компания «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) 3 раза в день или плацебо в течение 6–12 месяцев. Также всем участникам рекомендовалась диетотерапия с умеренным снижением калорийности (дефицит 500–600 ккал/сутки), содержанием около 30% калорий в виде жира, 50% в виде углеводов, 20% в виде белка, и максимумом холестерина 300 мг в сутки.

В общей сложности было включено 2550 пациентов, рандомизированных на лечение Ксеникалом (n=1279) или плацебо (n=1271). По данным общей популяции исследования, у пациентов, получавших лечение Ксеникалом, отмечалось значимо большее снижение массы тела (-3,77 кг vs. -1,42 кг; p<0,0001). Кроме того, по сравнению с группой плацебо, более чем в 2 раза большее количество пациентов, получавших лечение Ксеникалом, снизили массу тела на ≥5% (34,8 vs. 14,1%; p<0,0001) или на ≥10% от исходной (9,7 vs. 3,7%; p<0,0001).

В группе пациентов, получавших лечение Ксеникалом, отмечалось значимо большее снижение уровня гликемии натощак, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (-1,39 ммоль/л vs. -0,47 ммоль/л; p<0,0001). Кроме того, терапия Ксеникалом приводила к значимо большему снижению HbA<sub>1c</sub>, по сравнению с плацебо (-0,74% vs. -0,31%; p<0,0001). 24,3% пациентов, получавших лечение Ксеникалом, смогли либо прекратить прием, либо снизить дозу как минимум одного из противодиабетических препаратов, по сравнению с 17,5% среди пациентов, получавших плацебо. Только 11,6% пациентов, получавших Ксеникал, сообщили об увеличении дозы препарата или добавлении как минимум одного нового антигипергликемического препарата, по сравнению с 21,9% пациентов, получавших плацебо.

У пациентов с минимальным снижением массы тела (≤1% от исходной) Ксеникал также обеспечивал значимо большее снижение как уровня гликемии натощак (-0,83 ммоль/л vs ±0,02 ммоль/л; p=0,0052), так и HbA<sub>1c</sub> (-0,29% в сравнении с ±0,14%; p=0,0008), что может свидетельствовать о независимом от снижения массы тела улучшении контроля гликемии на фоне терапии Ксеникалом. При проведении линейного регрессионного анализа показано, что улучше-

ние контроля гликемии (уровня гликемии натощак и HbA<sub>1c</sub>) под действием Ксеникала было в меньшей степени взаимосвязано со снижением массы тела, чем при приеме плацебо. Эти данные свидетельствуют о том, что вклад снижения массы тела в общее улучшение контроля гликемии был меньшим у пациентов, получавших лечение Ксеникалом, чем у пациентов, получавших плацебо.

Независимый от изменения массы тела характер влияния Ксеникала на контроль гликемии подтвержден результатами ряда исследований. Так, в одной из недавних работ показано, что Ксеникал значимо снижает концентрацию глюкозы крови натощак у пациентов с СД2 в течение 2 недель после начала лечения. В другом исследовании продемонстрировано, что Ксеникал вызывает большее снижение уровня гликемии натощак и инсулинорезистентности, чем плацебо, у пациентов с СД2, несмотря на сопоставимое снижение массы тела. Позднее показано, что у пациентов с избыточной массой тела, получающих инсулин, лечение Ксеникалом в течение 6 месяцев приводит к значимому снижению средней дозы инсулина при отсутствии корреляции данного снижения с изменениями массы тела.

Механизмы, лежащие в основе независимого от массы тела влияния Ксеникала на контроль гликемии, не ясны, однако предположительно включают изменения, связанные со снижением всасывания жира пищи, изменениями секреции инкретинов и/или различными действиями на уровень свободных жирных кислот (СЖК) плазмы.

Крупное популяционное исследование European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) у пациентов без ранее установленного диагноза СД2 продемонстрировало, что уровень HbA<sub>1c</sub> положительно ассоциирован с общим потреблением жира. Учитывая механизм действия Ксеникала, данный факт может частично объяснять независимое от влияния на массу тела снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, наблюдаемое в представленном анализе.

Одним из возможных механизмов независимого влияния Ксеникала на контроль гликемии может являться снижение постпрандиальной плазменной концентрации СЖК. Действительно, было показано улучшение толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину при снижении концентраций СЖК у пациентов с ожирением и различными нарушениями углеводного обмена. Доказательства влияния Ксеникала на концентрацию СЖК были получены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании, продемонстрировавшем значимое снижение общей площади под кривой постпран-

диальной концентрации СЖК у пациентов, получавших лечение Ксеникалом, по сравнению с плацебо. Другое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у пациентов с избыточной массой тела/ожирением и СД2 показало, что терапия Ксеникалом приводила к улучшению параметров гликемии и снижению концентрации СЖК натощак. Через 6 месяцев лечения снижение массы тела в группах Ксеникала и плацебо было сравнимо, однако пациенты, получавшие Ксеникал, имели значимо более низкие концентрации СЖК натощак наряду с более значимым улучшением параметров углеводного обмена и чувствительности к инсулину.

Одной из характерных особенностей висцеральной жировой ткани является ее высокая липолитическая активность, что приводит к повышению поступления жирных кислот в печень у лиц с абдоминальным типом ожирения. Кроме того, захват жирных кислот из пищевых триглицеридов висцеральной жировой тканью примерно на 50% выше, чем подкожной. Следовательно, снижение всасывания пищевого жира под действием Ксеникала может способствовать потере висцерального жира в большей степени, чем других жировых депо. Преимущественное снижение массы висцеральной жировой ткани под действием Ксеникала подтверждено в целом ряде клинических исследований и может служить одним из механизмов, обуславливающих независимое положительное влияние Ксеникала на чувствительность к инсулину и обмен глюкозы.

Дополнительным фактором независимого влияния Ксеникала на контроль гликемии у пациентов с СД2 и ожирением может являться стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) L-клетками дистальных отделов тонкой кишки. Ксеникал, благодаря ингибирующему действию на липазы желудочно-кишечного тракта, снижает скорость гидролиза пищевых триглицеридов, приводит к расширению области переваривания жира от проксимальной до нижней части тонкой кишки, и, наконец, оставляет примерно 30% пищевого жира непереваренным, и, следовательно, невсасываемым. Показано, что инфузия липидов в подвздошную кишку добровольцев вызывает дозозависимое повышение уровня ГПП-1 в плазме. Следовательно, можно предположить, что при лечении Ксеникалом повышение концентрации жирных кислот в просвете дистальной части тонкой кишки стимулирует секрецию ГПП-1. Действительно, было показано, что Ксеникал повышает постпрандиальную концентрацию ГПП-1 плазмы.

Таким образом, Ксеникал, в дополнение к положительному влиянию на массу тела у пациентов с СД2, способствует улучшению контроля гликемии в большей степени, чем можно предполагать только на основании снижения массы тела. Возможные механизмы независимого от изменения массы тела влияния Ксеникала на контроль гликемии включают снижение постпрандиальных СЖК плазмы, уменьшение массы висцеральной жировой ткани и/или повышение постпрандиального уровня ГПП-1. Для уточнения выдвинутых авторами гипотез необходимы дополнительные исследования.

## Ранние детерминанты избыточной массы тела и ожирения: обзор систематических обзоров

Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews

L. Monasta, G.D. Batty, A. Cattaneo, V. Lutje, L. Ronfani, F.J. Van Lenthe, J. Brug

Obes Rev 2010; 11(10): 695–708

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности детского и подросткового ожирения, оказывающего серьезное негативное влияние на здоровье и психосоциальную адаптацию как в детском возрасте, так и в последующей жизни. Целью настоящего исследования являлось изучение ранних (от зачатия до 5-летнего возраста) детерминант развития ожирения. Проведен обзор 22 опубликованных систематических обзоров по заданной тематике.

Результаты проведенного исследования показали, что грудное вскармливание является защитным фактором от развития избыточной массы тела/ожирения в будущем, в то время как ожирение в младенчестве, быстрый набор массы тела младенца, сахарный диабет и курение матери, малая продолжительность сна, физическая активность

менее 30 минут в день, а также употребление сладких напитков могут рассматриваться как факторы риска. Кроме того, такие факторы, как ожирение родителей, ограниченный или чрезмерный внутриутробный рост плода, избыточная или низкая масса тела при рождении, просмотр телевидения, нерациональное питание и низкий социальный статус также могут быть включены в перечень факторов риска детского и подросткового ожирения, однако степень их воздействия в настоящее время оценить затруднительно. Наибольшее значение среди вышеуказанных факторов имеют грудное вскармливание, курение матери, масса и темп роста младенца, малая продолжительность сна и просмотр телевидения (в том числе, видео- и компьютерные игры).

Следует отметить, что указанные факторы находятся в сложном взаимодействии друг с дру-