

Ожирение. Сахарный диабет. Рак

д.м.н. Соколова Л.К.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко
НАМН Украины»



Эпидемиология ожирения

По последним оценкам ВОЗ, в 2008 г. в мире избыточную массу тела отмечали 1,6 млрд. взрослых (в возрасте старше 15 лет), ожирение — минимум у 400 млн взрослых.

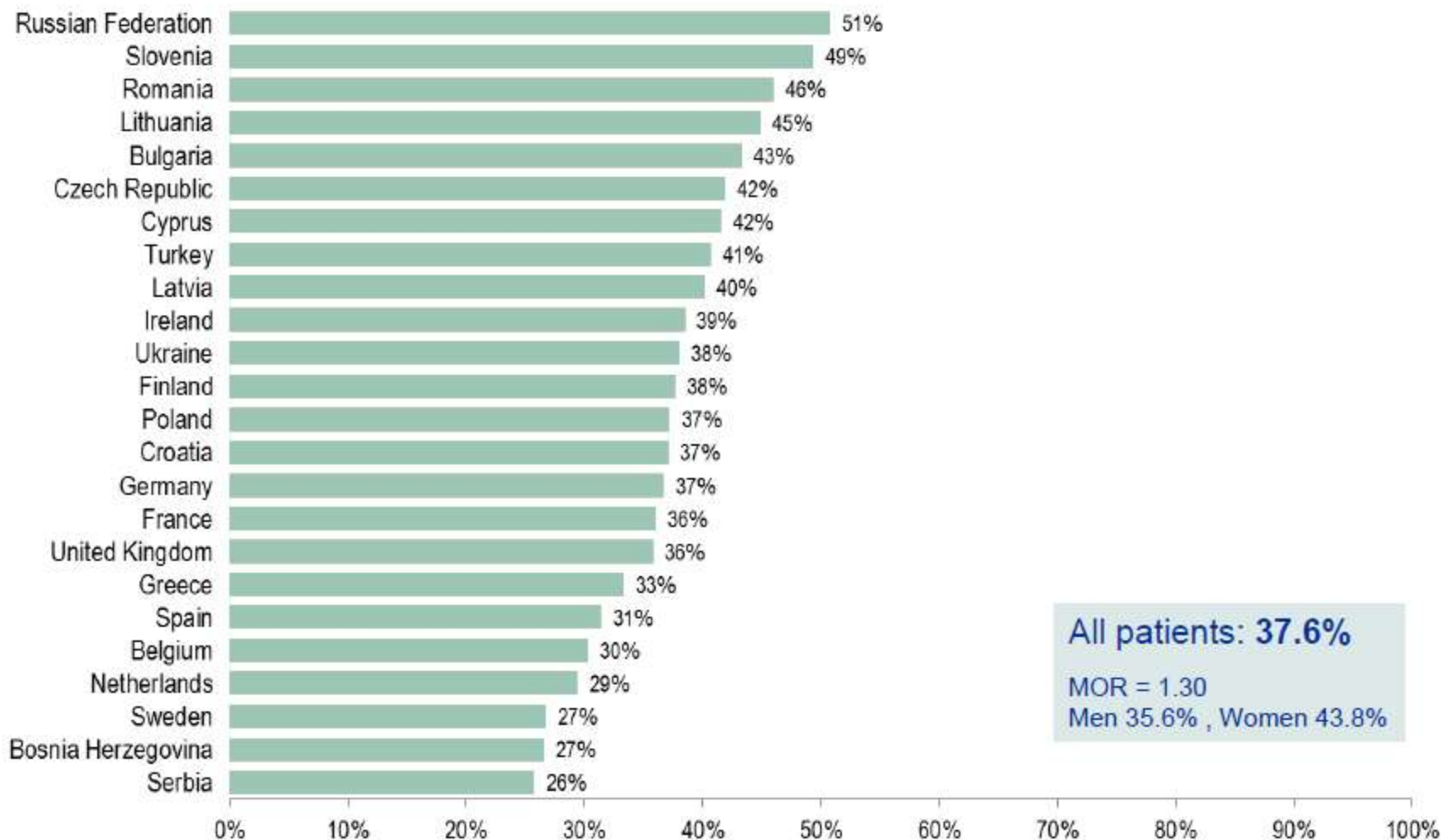
По прогнозам ВОЗ к 2015 г. эти показатели составят около 2,3 млрд и 700 млн.

В 2010 г. в мире у 40 млн. детей в возрасте до 5 лет отмечали избыточную массу тела





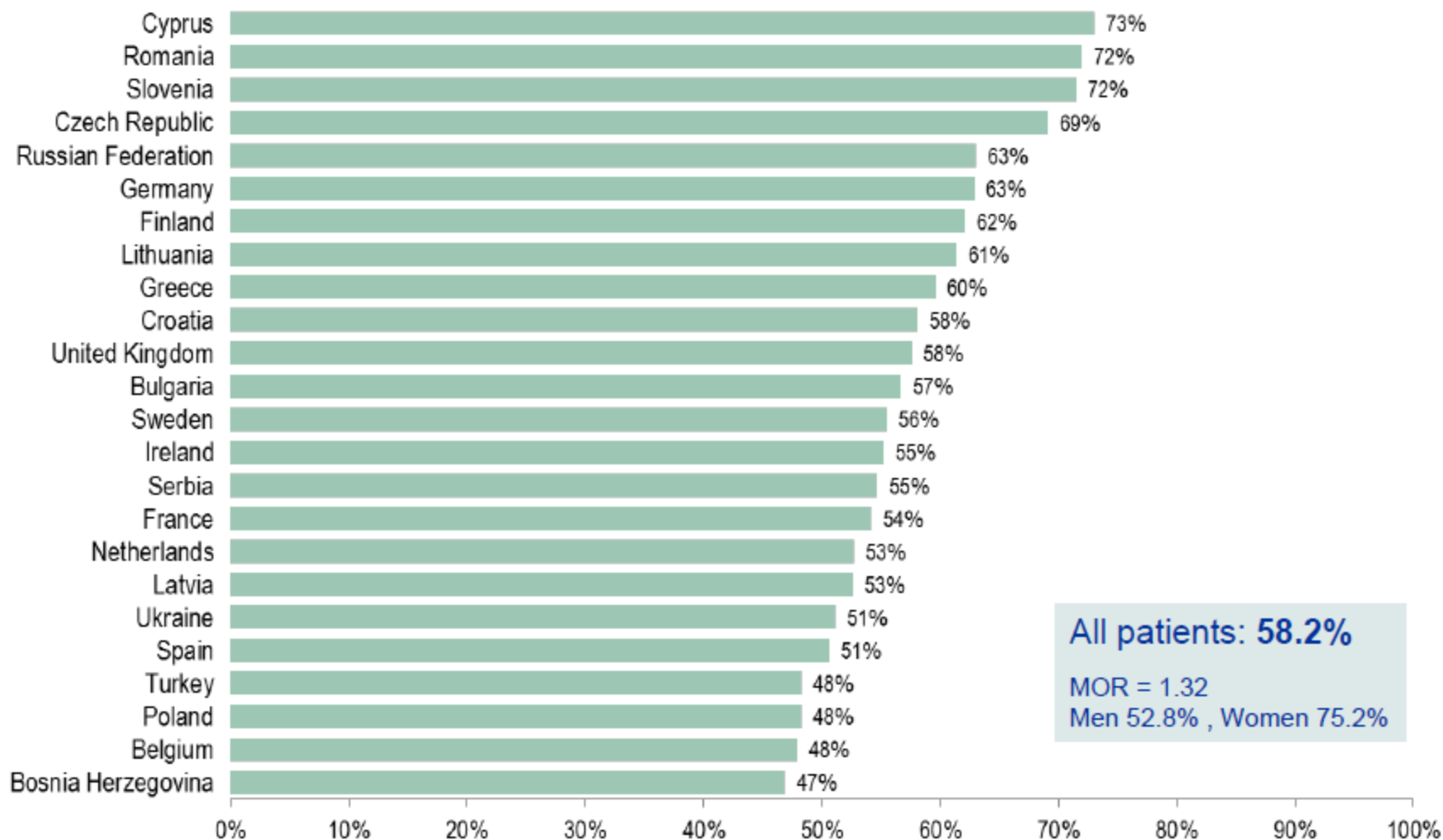
Prevalence of obesity*



* Body Mass Index ≥ 30 kg/m²

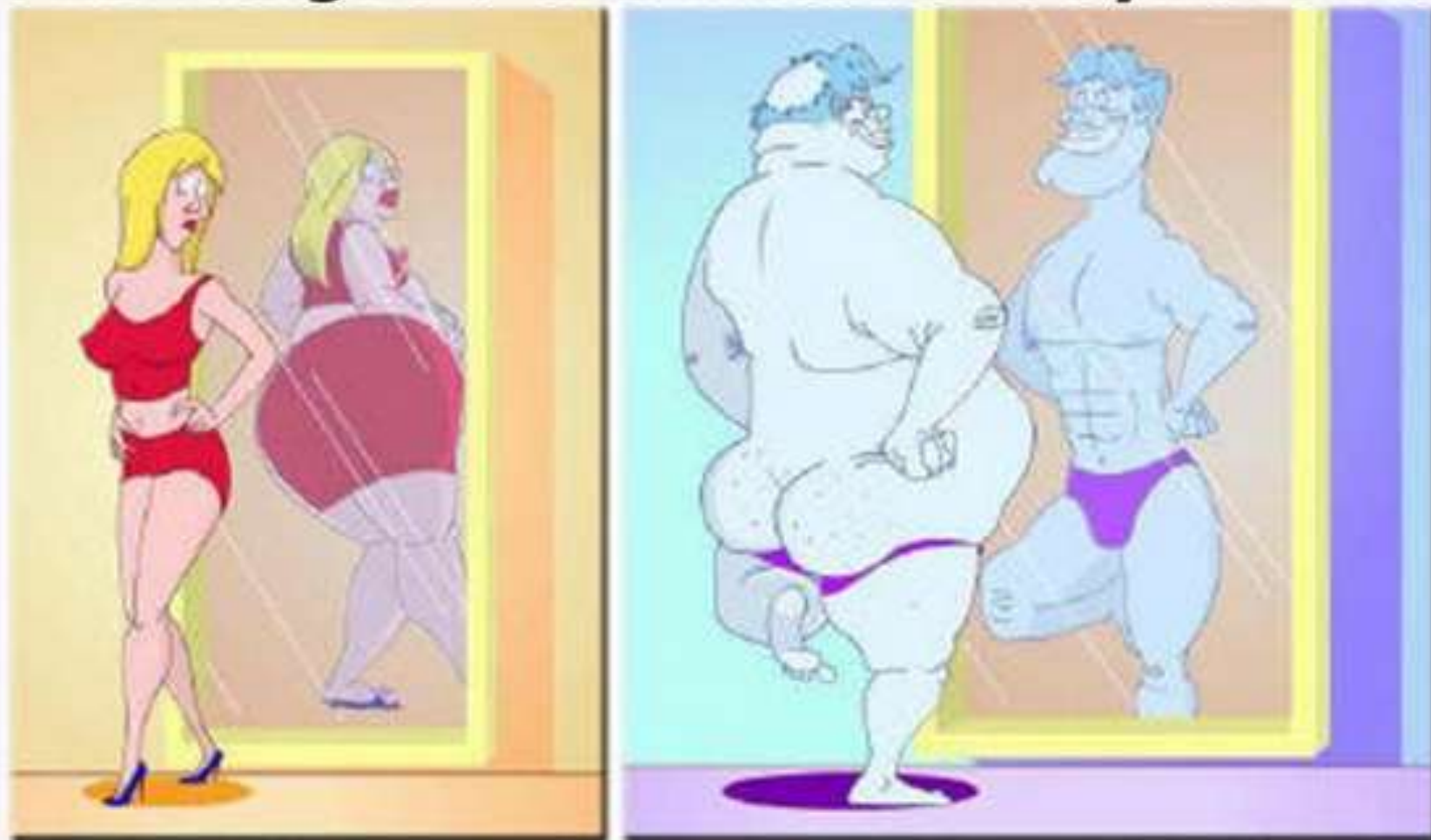


Prevalence of central obesity*



* Waist circumference ≥ 102 cm for men or ≥ 88 cm for women

Overweight + the metabolic syndrome



The Difference Between Women & Men

Obesity as a disease

Ожирение – это заболевание

У пациента аномальное увеличение жировой ткани, которое оценено достоверными методами диагностики

Увеличение жировой ткани обусловлено генетическими дефектами или дефектами развития, инфекциями, травмами гипоталамуса, побочными эффектами на ЛП, пищевой дисбаланс и/или неблагоприятные факторы окружающей среды

- Патологически измененные адипоциты и/или жировая ткань, обладая эндокринной и иммунной функциями, способствуют развитию метаболического синдрома (адипозопатия)
- Патологическое давление чрезмерно развитой жировой ткани может быть причиной повреждения других тканей

The adverse health consequences of increased body fat are not simply "co-morbidities" or "associated risk factors"

Ожирение и его последствия

Механические

Боль
ДОА
Одышка
Ночное апноэ

Метаболические

СД 2 типа
СС заболевания
НАЖБП
СКЯ
Бесплодие
Онкологические
заболевания

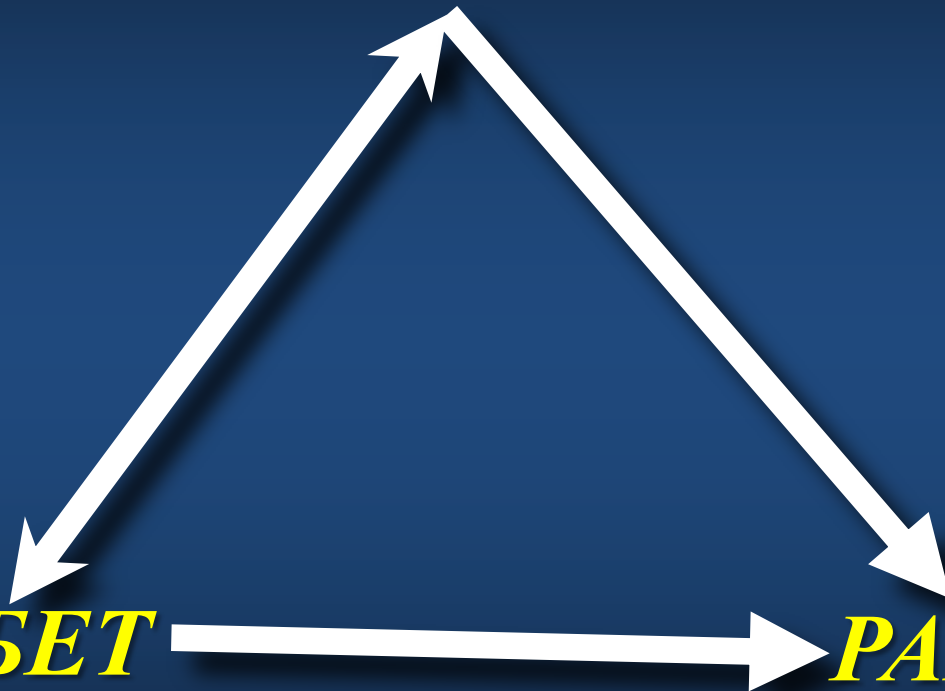
Психосоциальные

Депрессия
Низкий уровень
дохода
Дисфория

ОЖИРЕНИЕ

ДИАБЕТ

РАК



Рекомендации по лечению СД 2 типа ADA/EASD 2015.

Монотерапия

эффективность
 риск гипогликемии
 вес
 побочные эффекты
 стоимость

Метформин

высокая
 низкий риск
 нейтральный/потеря
 ЖКТ/лактоацидоз
 низкая

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца монотерапии, перейдите к комбинации 2 препаратов (порядок назначения – без каких-либо конкретных предпочтений – выбор зависит от типа пациента и специфических факторов заболевания):

Двойная терапия

эффективность
 риск гипогликемии
 вес
 побочные эффекты
 стоимость

Метформин + ПСМ	Метформин + Тиазолидиндионы	Метформин + Ингибитор ДПП-4	Метформин + Ингибитор НЗКТГ-2	Метформин + Агонист рецепторов ГПП-1	Метформин + Инсулин (базальный)
высокая	высокая	средняя	средняя	высокая	наивысшая
умеренный риск	низкий риск	низкий риск	низкий риск	низкий риск	высокий риск
увеличение	увеличение	нейтральный	потеря веса	потеря веса	увеличение
гипогликемия	отеки, СН, переломы	редкие	ГИ, ИНМП, обезвоживание	ЖКТ	гипогликемия
низкая	низкая	высокая	высокая	высокая	вариабельная

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца двойной терапии, перейдите к комбинации 3 препаратов (порядок назначения – без каких-либо конкретных предпочтений – выбор зависит от типа пациента и специфических факторов заболевания):

Тройная терапия

Метформин + ПСМ	Метформин + Тиазолидиндионы	Метформин + Ингибитор ДПП-4	Метформин + Ингибитор НЗКТГ-2	Метформин + Агонист рецепторов ГПП-1	Метформин + Инсулин (базальный)
ТЗД	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ТЗД
или иДПП-4	или иДПП-4	или ТЗД	или ТЗД	или ТЗД	или иДПП-4
или иНЗКТГ-2	или иНЗКТГ-2	или иНЗКТГ-2	или иДПП-4	или Инсулин	или иНЗКТГ-2
или аГПП-1	или аГПП-1	или Инсулин	или Инсулин		или аГПП-1
или Инсулин	или Инсулин				

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца тройной терапии и пациент (1) использует комбинацию пероральных препаратов, то перейдите к инъекционным препаратам; (2) использует аГПП-1, то добавьте базальный инсулин; или (3) использует оптимальную дозу базального инсулина, то добавьте аГПП-1 или прандиальный инсулин. У рефрактерных пациентов рассмотреть добавление ТЗД или иНЗКТГ-2.

Комбинированная инъекционная терапия

Метформин +
Базальный инсулин + Прандиальный инсулин или аГПП-1

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; СН – сердечная недостаточность; ГИ – генитальные инфекции; ИНМП – инфекции нижних мочеполовых путей; ТЗД – тиазолидиндионы; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНЗКТГ-2 – ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы-2; аГПП-1 – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Современный подход к терапии СД 2 типа

учитывает:

- ❑ эффективность фармакотерапии в отношении снижения гликемии
- ❑ безопасность фармакотерапии
 - ✓ риск гипогликемии
 - ✓ **влияние на массу тела**
 - ✓ возможность применения при наличии сопутствующих заболеваний:
 - болезни сердечно-сосудистой системы
 - нарушения функции почек
 - нарушения функции печени

Пероральные сахароснижающие препараты:

	НbA1c ¹	Артериальное давление ²⁻⁷	Масса тела ^{1,6}	Гипогликемия ¹⁻⁶
Инсулин	↓	—	↑	Да
Сульфонилмочевина	↓	—	↑	Да
Метформин	↓	—	—	Нет
Ингибиторы α-глюкозидазы	↓	↓	—	Нет
Глитазоны	↓	↓	↑	Нет
ГПП-1 миметики	↓	↓	↓	Нет
Ингибиторы ДПП-4	↓	↓	—	Нет
Ингибиторы НЗКТГ-2	↓	↓	↓	Нет

ДПП-4 = дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид-1; НЗКТГ-2 = натрийзависимый котранспортер глюкозы-2

1. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. 2. Boyne MS, et al. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C45-53. 3. St John Sutton M, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64. 4. Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002;25:542-549. 5. Wagner H, et al. *Diabetes Care* 2006;29:1471-7. 6. Tahrani AA, et al. *Lancet* 2011;378:182-97. 7. Tanaka T, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:476-81.

Риск развития рака при СД

- Повышение риска колоректального рака у пациентов с СД на 26%
- Достоверное повышение риска рака грудной железы у женщин и мужчин
- Повышение риска рака желудка: у женщин на 18%
- Повышение риска рака поджелудочной железы
- Повышение риска рака почки на 42%

Deng et al., 2012
2. Hardefeldt et al., 2012
3. Tian et al., 2012
4. Ben et al., 2011
5. Larsson et al., 2011

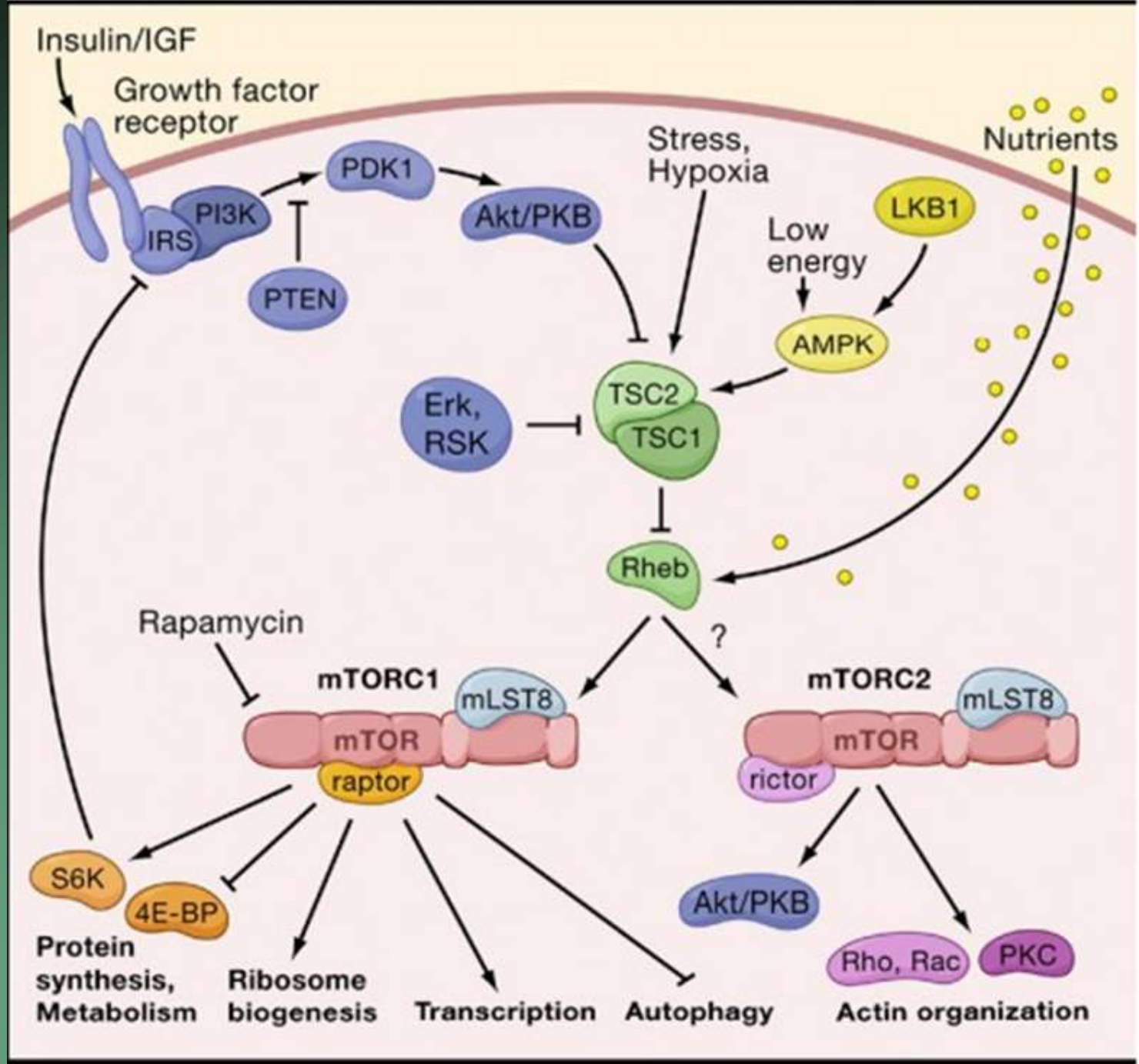
Повышение смертности от рака при СД

- Увеличение смертности от колоректального рака на 20%
- Увеличение смертности пациентов с раком грудной железы на 49%
- Увеличение смертности пациентов с раком желудка

Jiang et al., 2011

Peairs et al., 2011

Tian et al., 2012



Insulin/IGF

Growth factor receptor

Stress, Hypoxia

Nutrients

PDK1

PI3K

PTEN

IRS

Akt/PKB

LKB1

Low energy

AMPK

TSC2

TSC1

Erk, RSK

Rheb

Rapamycin

mTORC1

mLST8

mTOR

raptor

mTORC2

mLST8

mTOR

rictor

S6K

4E-BP

Protein synthesis, Metabolism

Ribosome biogenesis

Transcription

Autophagy

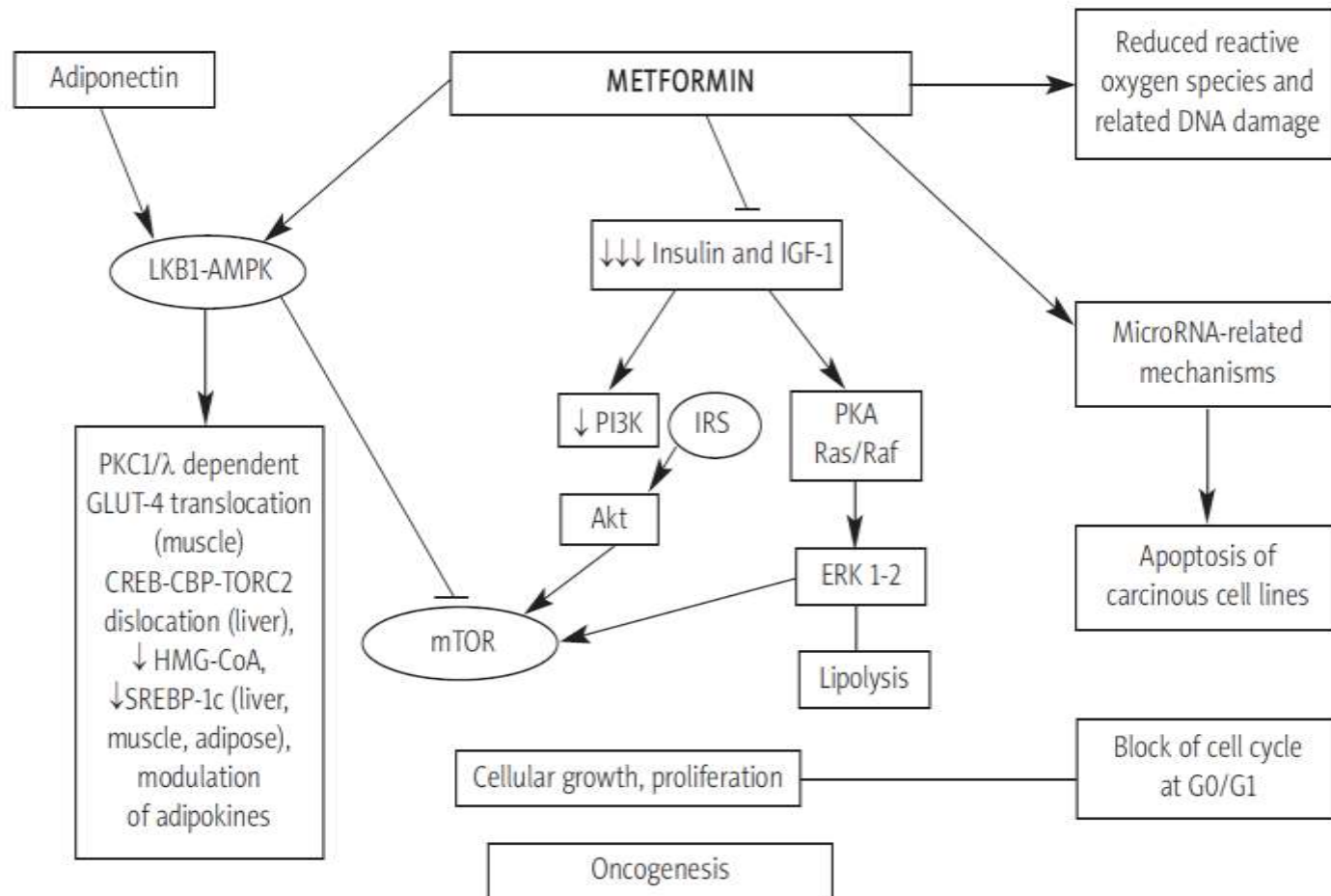
Akt/PKB

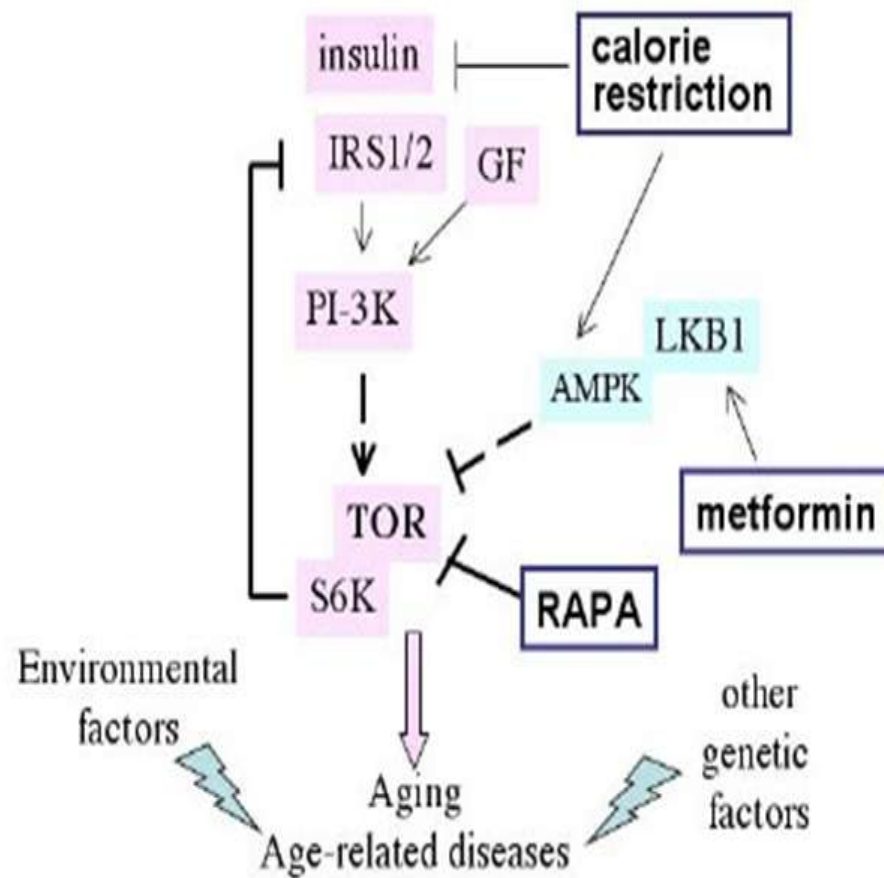
Rho, Rac

PKC

Actin organization

Механизмы действия метформина





Предполагаемые эффекты метформина ¹



- Активация сигнального пути LKB1/AMPK
- Индукция остановки клеточного цикла и/или апоптоза
- Ингибирование синтеза белка
- Снижение уровня циркулирующего в крови инсулина
- Активация иммунной системы
- Снижение уровня IGF1, инсулина и подавление HER2 опосредованного сигналинга
- Ингибирование ангиогенеза

Метформин и рак яичников

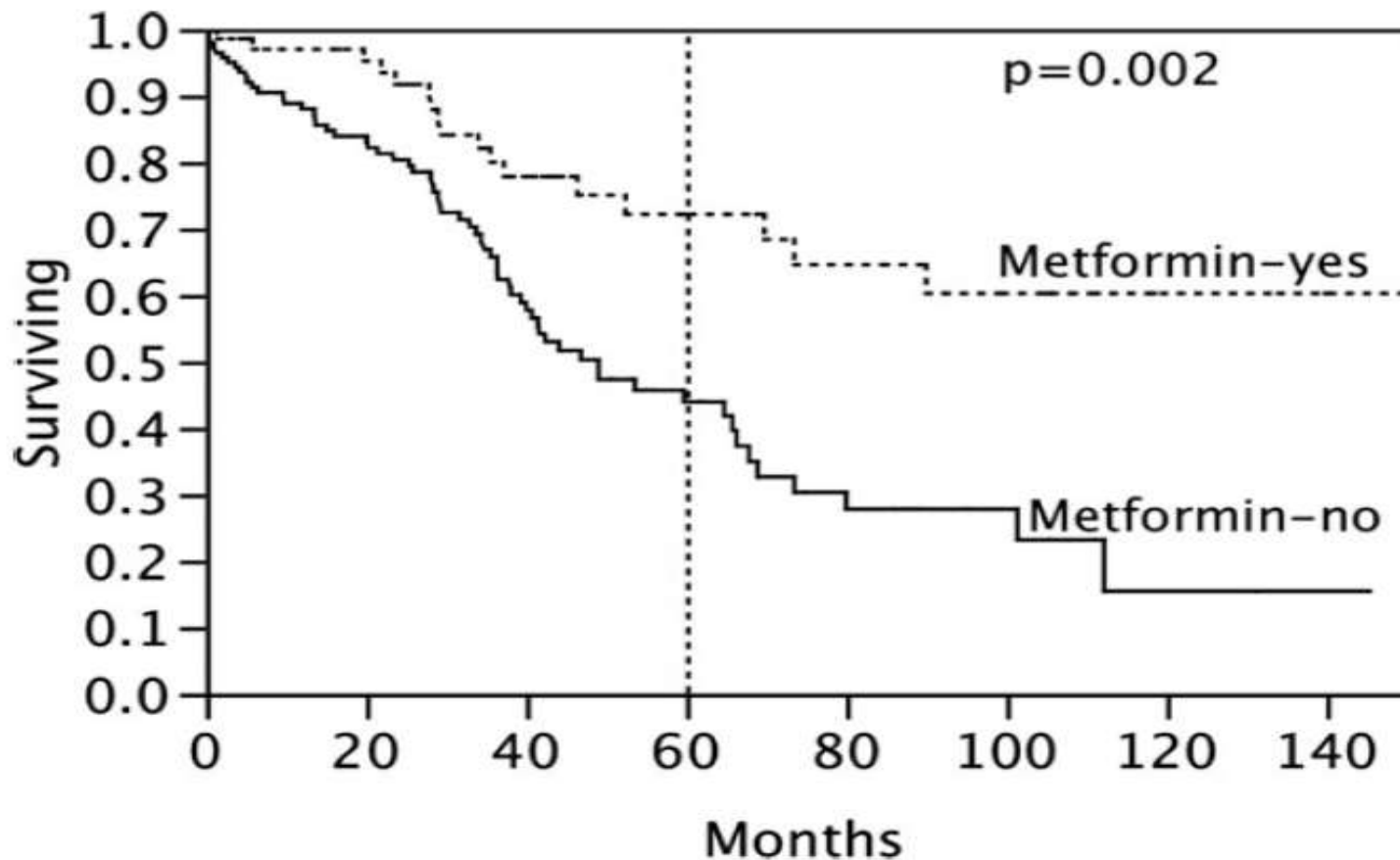


Figure 1. Survival is compared in the ovarian cancer cohort between cases (Metformin-yes) and controls (Metformin-no).

Метформин и рак яичников

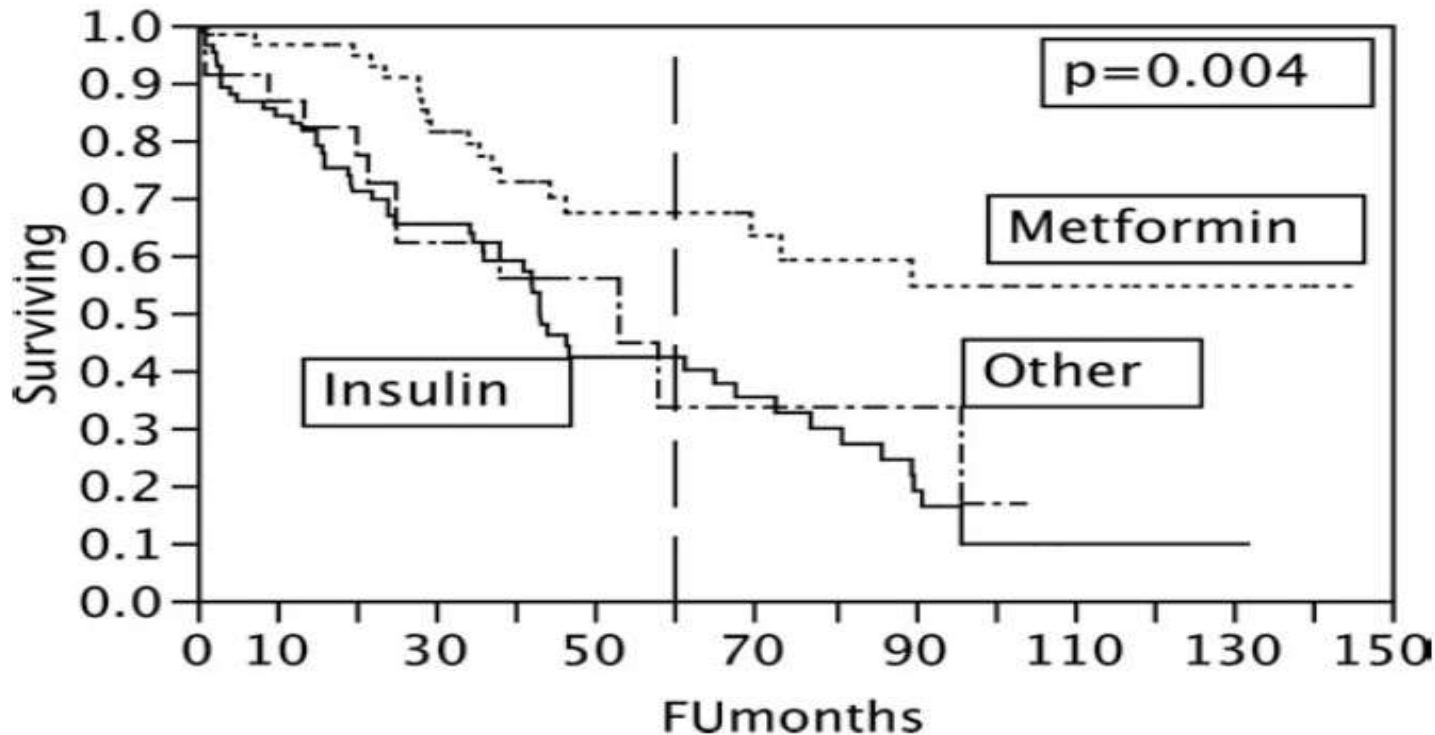


Figure 5. Survival is compared in the epithelial ovarian cancer cohort between cases (Metformin) versus diabetic controls (Insulin) and diabetic controls-other (Other) (those who received antidiabetic medications other than metformin). FU indicates follow-up.

Метформин и рак прямой кишки

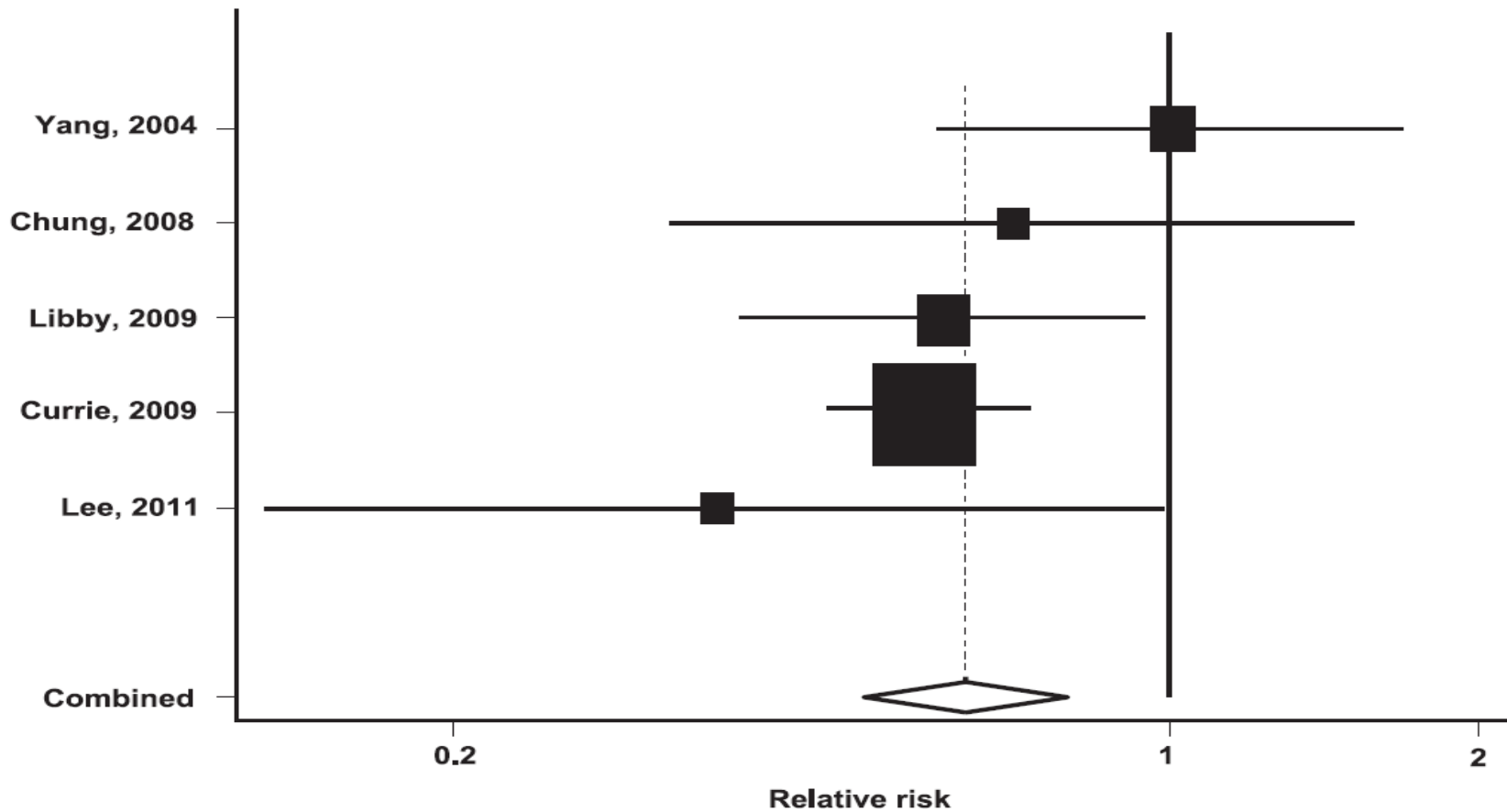


Figure 2—Pooled estimate of relative risk and 95% CIs of colorectal neoplasm associated with metformin therapy based on five studies comprising 108,161 patients with type 2 diabetes. Squares indicate relative risk in each study. The square size is proportional to the weight of the corresponding study in the meta-analysis; the length of horizontal lines represents the 95% CI. The unshaded diamond indicates the pooled relative risk and 95% CI.

МЕТФОГАММА

**ПРЕПАРАТ ВЫБОРА
ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ***



Форма выпуска:

таблетки 500, 850 и 1000 мг
в упаковках № 30 и № 120

Способ приема:

850 - 1000 мг – начальная доза
1500 - 2000 мг – поддерживающая доза
3000 мг – максимальная суточная доза

**ЭКОНОМИЧНАЯ
УПАКОВКА –
120 ТАБЛЕТОК**

Пероральные сахароснижающие препараты:

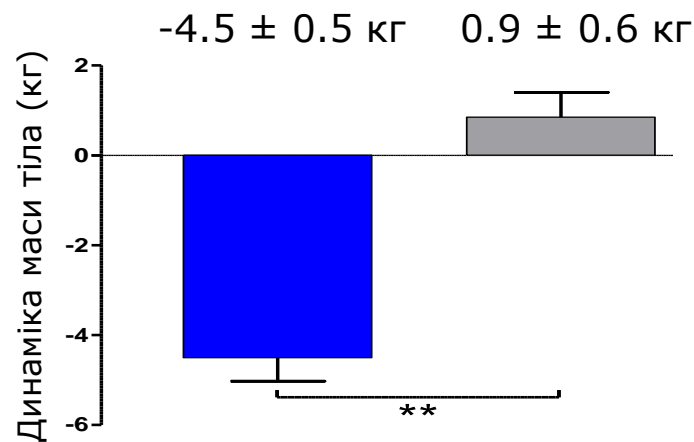
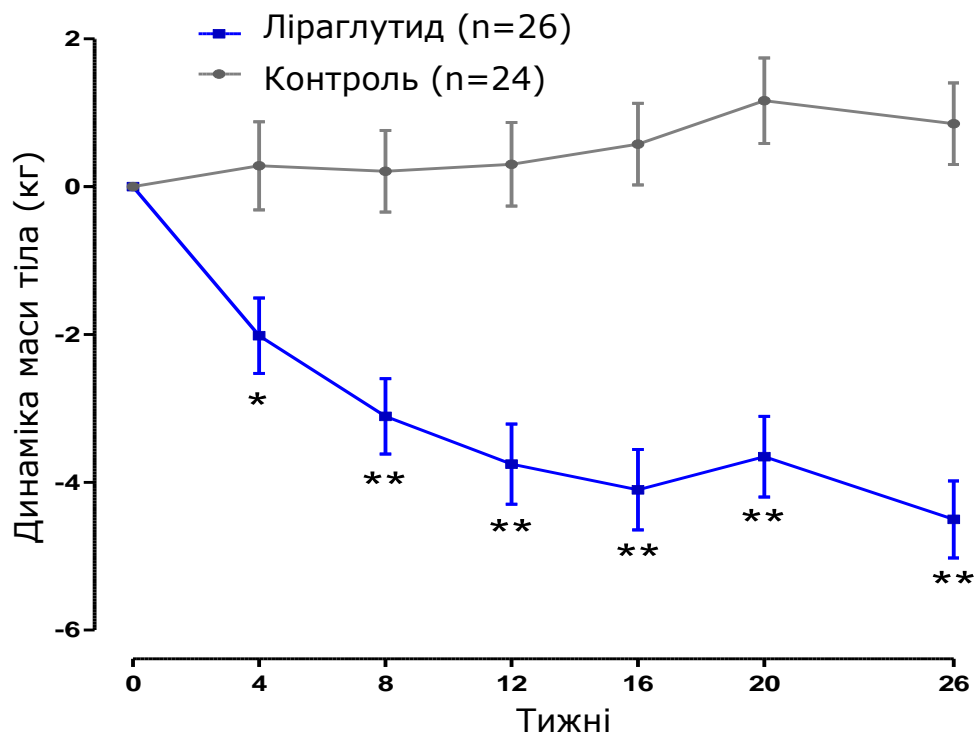


	НbA1c ¹	Артериальное давление ²⁻⁷	Масса тела ^{1,6}	Гипогликемия ¹⁻⁶
Инсулин	↓	—	↑	Да
Сульфонилмочевина	↓	—	↑	Да
Метформин	↓	—	—	Нет
Ингибиторы α-глюкозидазы	↓	↓	—	Нет
Глитазоны	↓	↓	↑	Нет
ГПП-1 миметики	↓	↓	↓	Нет
Ингибиторы ДПП-4	↓	↓	—	Нет
Ингибиторы НЗКТГ-2	↓	↓	↓	Нет

ДПП-4 = дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид-1; НЗКТГ-2 = натрийзависимый котранспортер глюкозы-2

1. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. 2. Boyne MS, et al. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C45-53. 3. St John Sutton M, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64. 4. Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002;25:542-549. 5. Wagner H, et al. *Diabetes Care* 2006;29:1471-7. 6. Tahrani AA, et al. *Lancet* 2011;378:182-97. 7. Tanaka T, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:476-81.

Ліраглутид: зниження маси тіла у пацієнтів на інсулінотерапії

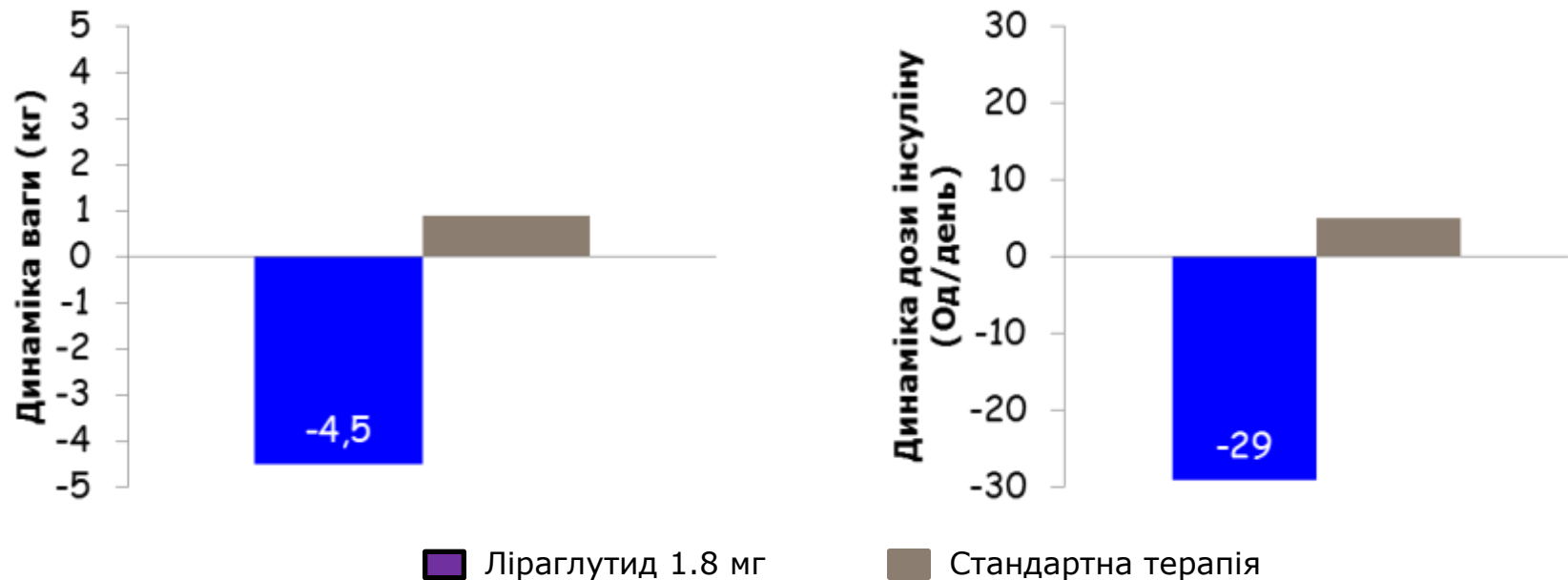


* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

de Wit HM et al. *Diabetologia* 2014;57:1812–1819

Додавання ліраглутиду привело до зниження ваги в середньому на 4 – 5 кг.

Дослідження ELEGANT: зниження ваги і дози інсуліну при додаванні ліраглутиду до інсуліну

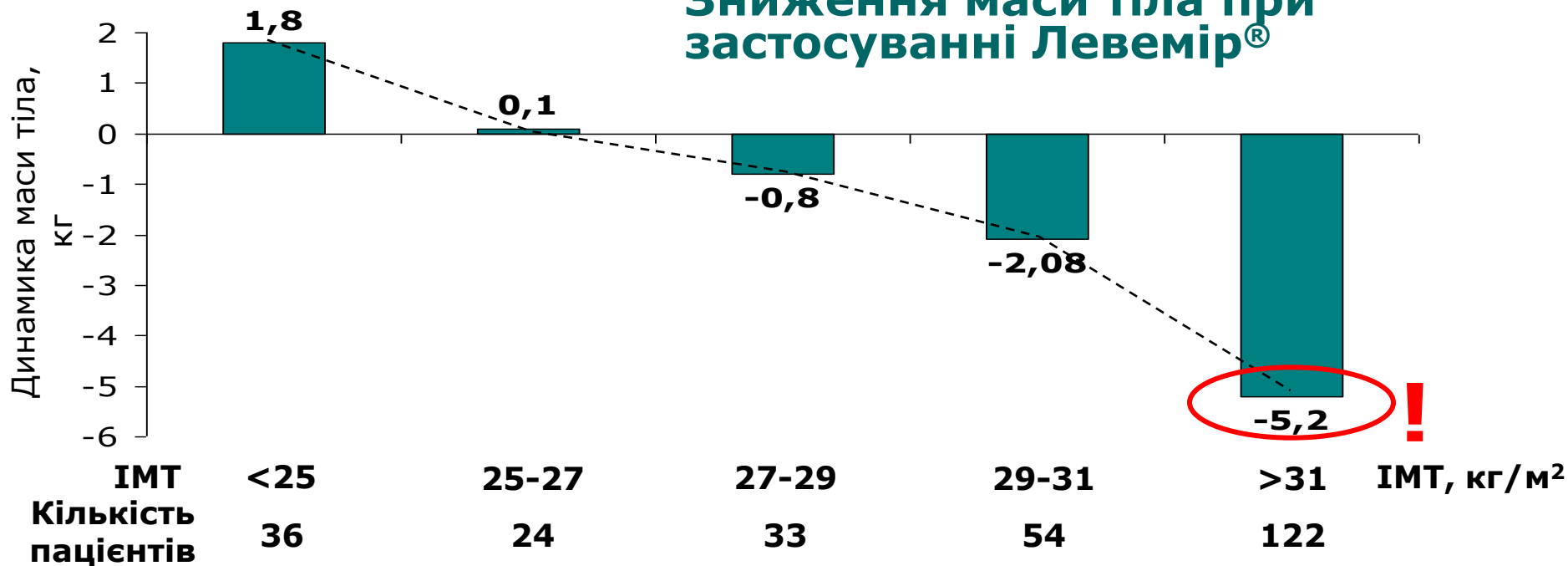


*У пацієнтів рандомізованих в групу ліраглутида, для de Wit HM et al. *Diabetologia* 2014; попередження розвитку гіпоглікемії на початку дослідження доза інсуліну була знижена на 20%^{57:1812-1819}

Таким чином, додавання ліраглутиду до інсуліну сприяє зниженню ваги і дози інсуліну. Тому, якщо ви вирішите спробувати такий режим інтенсифікації, не забудьте знизити дозу інсуліну на 20%, а потім вже індивідуально відтитруйте її знову.

Результат дослідження A1chieve в Україні: Левемір® при цукровому діабеті 2 типу

Зниження маси тіла при застосуванні Левемір®

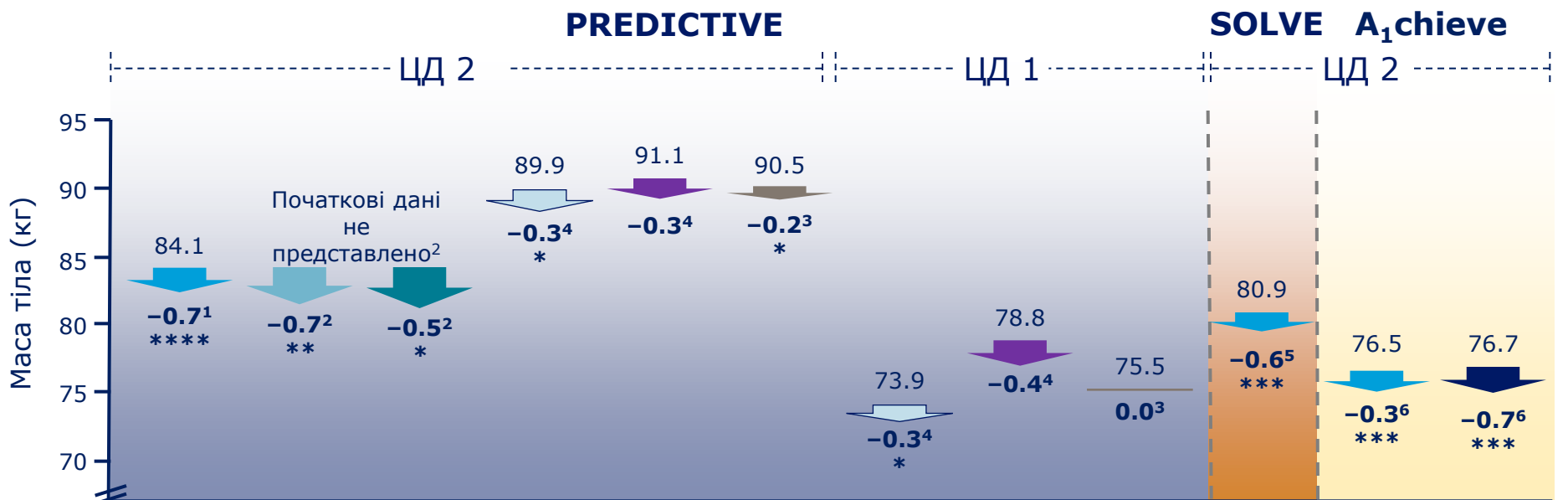


A1chieve Ukraine - 1066 пацієнтів
2009-2010

І якщо ми подивимося на досвід українських лікарів, які брали участь в дослідженні A1chieve, спостережне дослідження застосування аналогів інсуліну у звичайній лікарській практиці, то ми теж бачимо підтвердження унікального впливу інсуліну Левемір на масу тіла пацієнта. Було ще раз підтверджено, що при підвищеній масі тіла пацієнта (а таких пацієнтів з ЦД 2 - 80-90%!), застосування інсуліну детемір призводить навіть не до збільшення маси тіла, а до її зниження. В цілому при зниженій масі тіла спостерігається її збільшення, а при підвищеній - зниження. Тобто спостерігається стабілізація маси тіла пацієнта.

Таким чином стикаючись з хворим з подвійною патологією ЦД2+ожиріння, вибирайте для нього найбільш сприятливе лікування.

Левемір®: зниження ваги при ЦД 2 в спостережних дослідженнях при ЦД1 і ЦД2



- Інсулін раніше не отримували
- Переведені з інсуліну НПХ
- Переведені з інсуліну гларгін

- Базис-болюс, переведені з інсуліну гларгін 1 раз на день
- Базис-болюс, переведені з інсуліну гларгін 2 рази на день
- Базис-болюс, переведені з інсуліну НПХ 1-2 рази на день

- Переведені з інших інсулінів
- * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$
- *** $p < 0.001$ **** $p < 0.0001$

1. Dornhorst *et al. Int J Clin Pract* 2008;62:659–65; 2. Dornhorst *et al. Diabetes Obes Metab* 2008;10:75–81;
 3. Sreenan *et al. Int J Clin Pract* 2008;62:1971–80; 4. Yenigun and Honka *Int J Clin Pract* 2009;63:425–32;
 5. Khunti *et al. Diab Obes Metab* 2012;14:1129–36; 6. Zilov *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:317–25

А в спостережних неінтервенційних дослідженнях, початкове призначення чи перехід хворого на інсулін детемір приводив до зниження маси тіла.

Потенційні переваги застосування комбінації базального інсуліну з ГПП-1АР

ГПП-1АР

- ▲ Секреції інсуліну (глюкозо-залежне)
 - ▼ Секреції глюкагона (глюкозо-залежне)
 - ▼ Маса тіла
 - ▼ ГКН/ППГ
- Низький ризик гіпоглікемії

Базальний інсулін

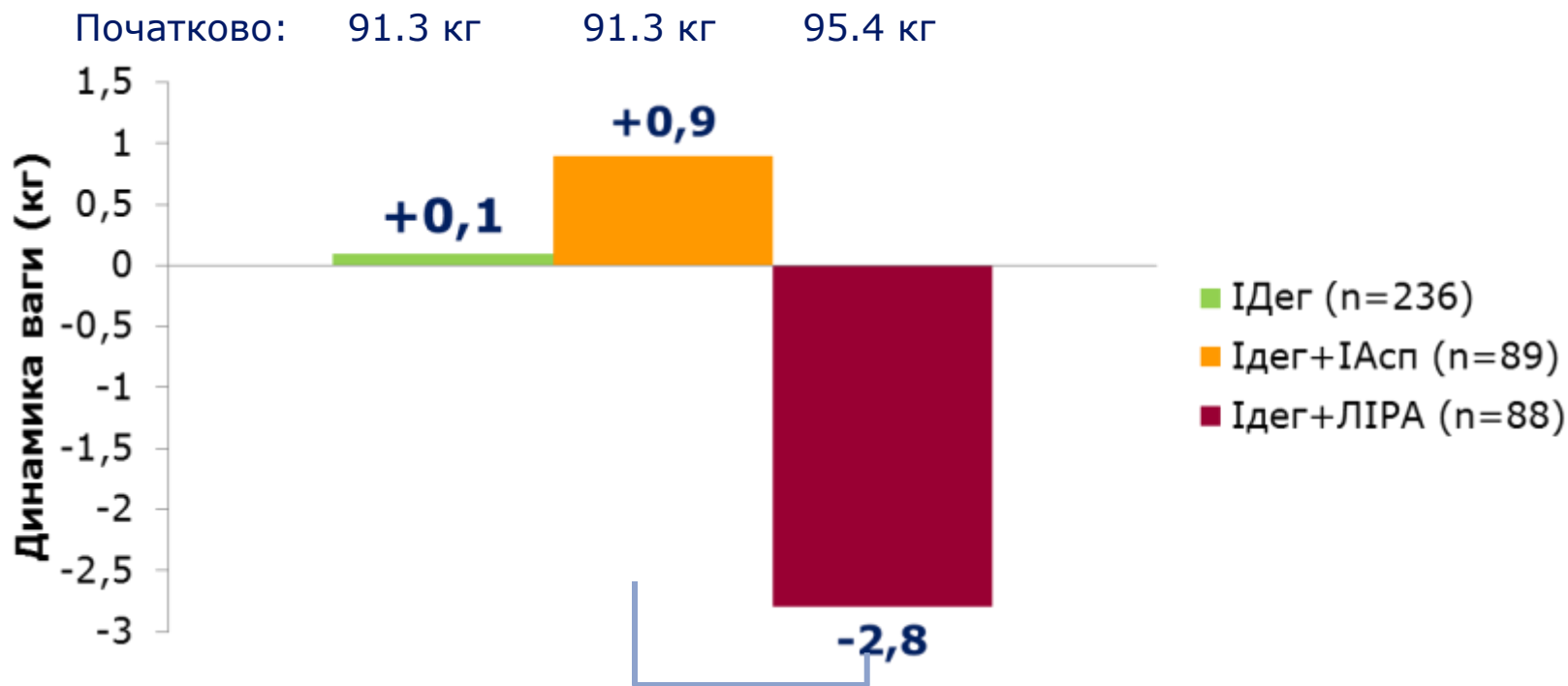
- ▲ Рівня інсуліну (глюкозо-незалежне)
- ▲ «Відпочинок» β -клітин
- ▲ Маса тіла
- ▼ ГКН/ППГ
- ▲ Ризику гіпоглікемії

Доповнююча комбінація переваг

Ahluwalia & Vora. *Diabetes Ther.* 2011;2:146–161; Inzucchi et al. *Diabetes Care.* 2012;35:1364–1379.

ГПП-1АР дозволяють невілювати деякі побічні ефекти застосування інсуліну, а саме збільшення ваги і підвищений ризик гіпоглікемій.

BEGIN™: Інтенсифікація інсулінотерапії без збільшення ваги



Ідет – інсулін деглюдек, Іасп – інсулін аспарт,
МЕТ – метформін, ЛІРА - ліраглутид
Mathieu C et al. ADA 2013, P-911

*Показання не зареєстровано в Україні

Крім того пацієнти з групи застосування ліраглутиду, окрім покращення контролю глікемії досягли значного зниження ваги.

Пероральные сахароснижающие препараты:

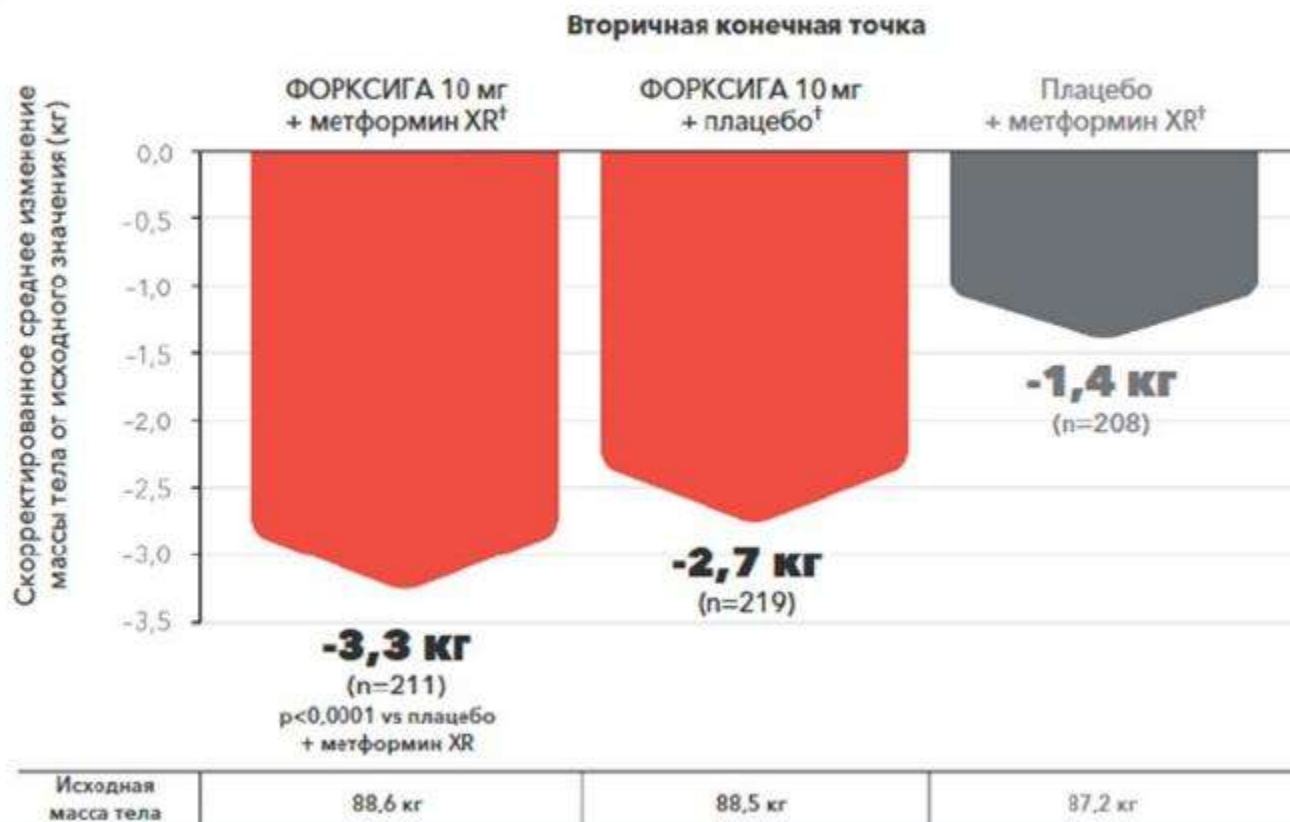
	НbA1c ¹	Артериальное давление ²⁻⁷	Масса тела ^{1,6}	Гипогликемия ¹⁻⁶
Инсулин	↓	—	↑	Да
Сульфонилмочевина	↓	—	↑	Да
Метформин	↓	—	—	Нет
Ингибиторы α-глюкозидазы	↓	↓	—	Нет
Глитазоны	↓	↓	↑	Нет
ГПП-1 миметики	↓	↓	↓	Нет
Ингибиторы ДПП-4	↓	↓	—	Нет
Ингибиторы НЗКТГ-2	↓	↓	↓	Нет

ДПП-4 = дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид-1; НЗКТГ-2 = натрийзависимый котранспортер глюкозы-2

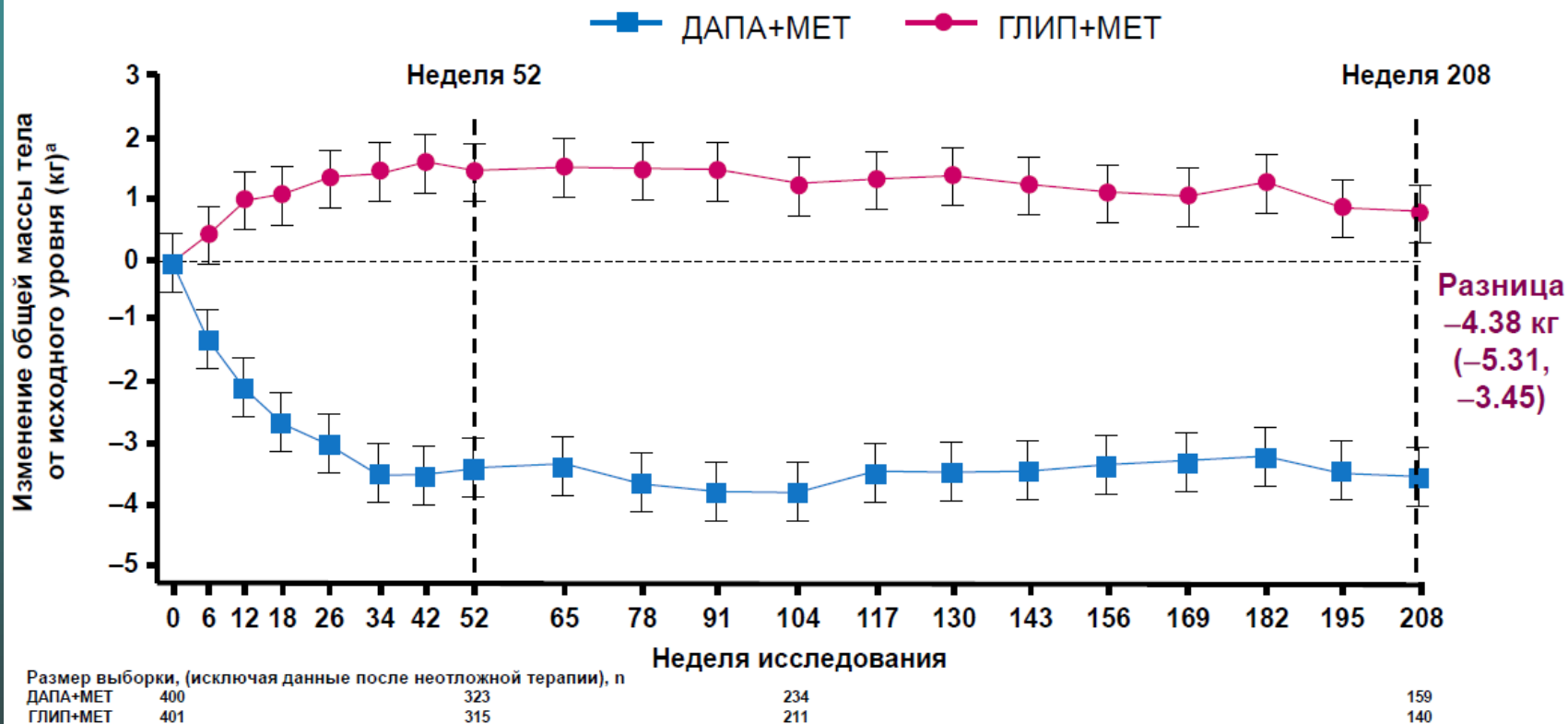
1. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. 2. Boyne MS, et al. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C45-53. 3. St John Sutton M, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64. 4. Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002;25:542-549. 5. Wagner H, et al. *Diabetes Care* 2006;29:1471-7. 6. Tahrani AA, et al. *Lancet* 2011;378:182-97. 7. Tanaka T, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:476-81.

Дапаглифлозин: снижение массы тела в дополнение к метформину XR

Форсига в дополнение к метформину XR:
значительное снижение массы тела на 24-й неделе*¹



Изменение массы тела на протяжении 208 недель



Размер выборки, (исключая данные после неотложной терапии), n

ДАПА+МЕТ	400	323	234	159
ГЛИП+МЕТ	401	315	211	140

Исходный уровень (кг)

ДАПА+МЕТ: 88.4

ГЛИП+МЕТ: 87.6

Неделя 52 (кг)

ДАПА+МЕТ: -3.22 (-3.56, -2.87)

ГЛИП+МЕТ: 1.44 (1.09, 1.78)

Неделя 208 (кг)

ДАПА+МЕТ: -3.65 (-4.30, -3.01)

ГЛИП+МЕТ: 0.73 (0.06, 1.40)

^aСкорректированное среднее изменение от исходного уровня (95% ДИ)

ДАПА, дапаглифлозин; МЕТ, метформин; ГЛИП, глипизид

1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2011;34:2015–2022; 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581–590



*Наука всегда оказывается неправа.
Она никогда не решит вопроса, не
поставив при этом десятка новых.*

Бернард Шоу