

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ

Ташкентский Государственный медицинский университет, Узбекистан.

Мирзаахмедова К.Т., Зияева Ш.Т.

[Shahida63@inbox.ru](mailto:Shahida63@inbox.ru)

**Аннотация**

В статье рассматриваются современные данные об эпидемиологии, патофизиологии и клинических последствиях ожирения, а также роль агонистов рецептора GLP-1 в его лечении. Особое внимание уделено семаглутиду — препарату длительного действия, показавшему высокую эффективность в снижении массы тела и улучшении кардиометаболических показателей. Анализ результатов клинических исследований программы STEP (STEP 1–5) демонстрирует, что подкожное введение семаглутида 2,4 мг еженедельно обеспечивает значимое и стойкое снижение веса как у пациентов с ожирением без сахарного диабета 2 типа, так и у больных с СД2. Препарат улучшает ключевые показатели метаболического здоровья и является перспективным средством для длительного управления ожирением в сочетании с модификацией образа жизни.

**Ключевые слова:** ожирение, семаглутид, GLP-1, агонисты инкретинов, снижение массы тела, клинические исследования STEP, сахарный диабет 2 типа, кардиометаболические риски.

Ожирение- это накопление жира в организме, приводящее к увеличению избыточной массы тела.

Проблема ожирения актуальна даже для стран, в которых большая часть населения постоянно голодает, а в промышленно развитых странах она уже давно стала серьезным аспектом общественного здоровья. Эта проблема касается всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола. Клинические осложнения ожирения затрагивают почти все системы органов, а влияние ожирения на заболеваемость, смертность и затраты на здравоохранение является существенным. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения во всем мире возросла, и ожидается, что эта тенденция сохранится [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году каждый пятый взрослый человек в мире будет страдать ожирением. С 1980 года масштабы ожирения в мире удвоились. В 2014 году более 1,9 миллиарда взрослых (39 %) в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а более 600 миллионов (13 %) из них страдали ожирением. 42 миллиона детей в возрасте до пяти лет имели избыточный вес или ожирение в 2014 году [2].

Эпидемический рост ожирения привел к тому, что в настоящее время ведутся споры о его классификации как заболевания. В отличие от простого медицинского состояния или фактора риска других заболеваний, ожирение - это сложное заболевание многогранной этиологии, со своими собственными способностями к инвалидизации, патофизиологией и сопутствующими заболеваниями. Оно соответствует медицинскому определению болезни, поскольку представляет собой физиологическую дисфункцию человеческого организма с экологической, генетической и эндокринологической этиологией. Она является реакцией на раздражители окружающей среды, генетическую предрасположенность и отклонения от нормы и имеет характерный набор признаков и симптомов с последовательными анатомическими изменениями. Избыток жировой ткани увеличивает работу сердца и приводит к анатомическим изменениям в этом органе. Она изменяет легочную, эндокринную

и иммунологическую функции, что негативно сказывается на здоровье. Среди осложнений ожирения - сердечно-сосудистые заболевания, неинсулинозависимый сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, артрит и рак. Учитывая повышенную смертность, значительную заболеваемость и экономический ущерб от ожирения, это заболевание заслуживает серьезного внимания со стороны медицинского сообщества [3].

Потеря веса на 5% или более от первоначального веса помогает смягчить эти осложнения, причем более крупные потери приносят большую пользу для здоровья [4]. Лекарства против ожирения (АОМ) помогают облегчить контроль веса при использовании в сочетании с низкокалорийной диетой и повышенной физической активностью лицами с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> с ожирением. сопутствующие заболевания, такие как диабет 2 типа, гипертония или дислипидемия. Пациенты, которые не могут достичь целей по снижению веса с помощью комплексного снижения веса (например, 5% от первоначальной потери веса за 3-6 месяцев), могут продолжить лечение АОМ. В США, по оценкам, 53,5% взрослых имеют право на прием препаратов для снижения веса [5].

В настоящее время пять препаратов одобрены для контроля веса в США (лираглутид, орлистат, фентермин, налтрексон/бупропион, фентермин/топирамат и семаглутид), три в Европе (лираглутид, орлистат и налтрексон/бупропион) и один в Китае (орлистат). Эти препараты имеют различные механизмы действия, направленные на различные пути, связанные с регулированием веса. Одним из таких путей является инкретиновая гормональная система. Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) представляет собой гормон, высвобождаемый из гена проглюкагона в L-клетках дистального отдела тонкой и толстой кишки в ответ на пероральный прием питательных веществ [6].

Механизмы действия GLP-1 выходят за рамки увеличения секреции инсулина под действием глюкозы и включают в себя повышение экспрессии инсулина, ингибирование апоптоза и стимулирование неогенеза бета-клеток, снижение секреции глюкагона, задерживают опорожнение желудка, способствуют насыщению и увеличивают периферическую утилизацию глюкозы. Из этих разнообразных действий ясно, что GLP-1 играет центральную роль в контроле постпрандиального уровня сахара в крови, и поэтому усиление действия GLP-1 стало важным направлением в разработке новых терапий, GLP-1 повышает уровень инсулина и снижает уровень глюкагона у пациентов с диабетом 2 типа, а повторные в/в инъекции, как было установлено, нормализуют уровень глюкозы в плазме. Однако период полураспада GLP-1 *in vivo* короткий, и он быстро деградирует до GLP-1(9-36) амида под действием DPPIV, поэтому продолжаются попытки найти пептидные агонисты длительного действия с глюкорегуляторными свойствами [7].

Семаглутид является агонистом рецептора GLP-1 длительного действия с 94-процентной гомологией с нативным человеческим GLP-1. Он имеет структурные модификации, обеспечивающие обратимое связывание альбумина, снижение почечного клиренса и снижение деградации под действием DPP-4, а также обеспечивает достаточно высокое сродство к GLP-1R. Этот состав приводит к более медленной деградации и периоду полувыведения 155 до 184 часов, что позволяет вводить подкожно один раз в неделю без ущерба для эффективности снижения веса [8,9].

Как было продемонстрировано в программе клинической разработки STEP, семаглутид обеспечивает клинически значимое и стойкое снижение веса. Здесь мы обсудим исследования STEP 1-5: фаза 3, двойное слепое, рандомизированное, многонациональное исследование

(STEP 3 проводилось только в США), в котором оценивался однократный недельный прием семаглутида 2,4 мг подкожно в сравнении с плацебо для контроля веса у взрослых с ожирением или избыточным весом, с T2D и без него. Американская кардиологическая ассоциация назвала программу STEP одним из наиболее значимых научных достижений 2021 года [10].

В **STEP 1** у взрослых с избыточной массой тела или ожирением без T2D, получавших семаглутид ( $n = 1306$ ) или плацебо ( $n = 655$ ), однократное подкожное введение семаглутида раз в неделю плюс вмешательство в образ жизни с исходного уровня до 68-й недели ассоциировалось с существенной, устойчивой, клинически значимой средней потерей веса на 14,9% против 2,4% у плацебо, с расчетной разницей в лечении (ETD) -12,4 процентных пункта (95% доверительный интервал [CI]: -13,4, -11,5;  $P < 0,001$ ). В соответствии с этим выводом, большая доля участников достигла сопутствующей конечной точки - снижения веса на  $\geq 5\%$  - при использовании семаглутида (86,4 %) по сравнению с плацебо (31,5 %;  $P < 0,001$  для шансов). Семаглутид также ассоциировался с более значительным улучшением по сравнению с плацебо кардиометаболических факторов риска, включая уменьшение окружности талии, артериального давления, уровня гликированного гемоглобина и уровня липидов [11]. В ходе 52-недельной фазы продления STEP 1 ( $n = 327$ ) в обеих группах лечения наблюдался возврат веса, в результате чего чистая потеря веса составила 5,6% при приеме семаглутида 2,4 мг и 0,1% при приеме плацебо в течение всего 120-недельного периода. Кроме того, улучшение кардиометаболических факторов риска, наблюдавшееся с исходного уровня до 68-й недели, вернулось к исходному уровню на 120-й неделе по большинству конечных точек [12]. Эти результаты подчеркивают важность признания ожирения хроническим заболеванием, требующим длительного лечения для поддержания благоприятного терапевтического эффекта.

**STEP 2** продемонстрировал, что у пациентов с T2D и избыточной массой тела или ожирением подкожный семаглутид 2,4 мг ( $n = 404$ ) один раз в неделю плюс вмешательство в образ жизни привели к большему снижению массы тела, чем плацебо ( $n = 403$ ) или семаглутид 1,0 мг ( $n = 403$ ). Средняя потеря веса в группе семаглутида 2,4 мг составила 9,6% по сравнению с 7,0% в группе семаглутида 1,0 мг и 3,4% в группе плацебо. Показатель ETD для семаглутида 2,4 мг по сравнению с плацебо составил - 6,2 процентных пункта (95% ДИ: -7,3, -5,2%;  $P < 0,0001$ ), тогда как для семаглутида 2,4 мг по сравнению с семаглутидом 1,0 мг он составил - 2,7 процентных пункта (95% ДИ: -3,7%, -1,6;  $P < 0,0001$ ). Большая доля участников достигла  $\geq 5\%$  потери веса при приеме семаглутида 2,4 мг (68,8%) по сравнению с плацебо (28,5%;  $P < 0,0001$  для шансов) и по сравнению с семаглутидом 1,0 мг (57,1% [статистическая значимость не проверялась]). Семаглутид 2,4 мг также привел к улучшению кардиометаболических факторов риска по сравнению с плацебо [13].

**STEP 3.** При использовании в качестве дополнения к ИВТ и начальной низкокалорийной диете подкожный семаглутид 2,4 мг один раз в неделю ( $n = 407$ ) привел к значительно большей потере веса, чем плацебо ( $n = 204$ ) (16,0% против 5,7%; разница в лечении составила -10,3 процентных пункта [95% ДИ: -12,0, -8,6];  $P < 0,001$ ) через 68 недель у взрослых с избыточной массой тела или ожирением без T2D.

Интерпретируя результаты STEP 3 (снижение веса на 10,3% с учетом плацебо) в контексте STEP 1 (снижение веса на 12,4% с учетом плацебо), можно сказать, что включение интенсивного вмешательства в образ жизни (включая программу частичной замены питания

и 30 лечебных сеансов) обеспечило лишь скромный вклад в дополнительную потерю веса сверх той, которая была достигнута при использовании семаглутида и менее интенсивного вмешательства в образ жизни. Однако следует отметить, что окончательные выводы о вкладе ИВТ и менее интенсивного вмешательства в образ жизни сделать невозможно [14].

**СТЕП 4.** Среди взрослых с избыточной массой тела или ожирением, завершивших 20-недельный период обкатки на подкожном семаглутиде 2,4 мг ( $n = 535$ ; среднее изменение массы тела  $-10,6\%$ ), продолжение лечения семаглутидом по сравнению с переходом на плацебо ( $n = 268$ ) привело к продолжению снижения веса; среднее снижение веса с 20-й по 68-ю неделю в группе семаглутида составило  $7,9\%$  по сравнению с увеличением веса на  $6,9\%$  в группе плацебо, разница в лечении составила  $-14,8$  процентных пункта ( $95\%$  ДИ:  $-16,0, -13,5$ ;  $P < 0,001$ ) [15].

В рамках **СТЕП 5** семаглутид 2,4 мг ( $n = 152$ ), принимаемый один раз в неделю подкожно, привел к значительному первоначальному снижению массы тела, которое затем сохранялось в течение 104 недель по сравнению с плацебо ( $n = 152$ ). Дополнительной потери веса между неделями 52-104 не наблюдалось; снижение веса сохранялось в течение этого периода. Средняя потеря веса в группе семаглутида составила  $-15,2\%$  по сравнению с  $-2,6\%$  в группе плацебо (ETD:  $-12,6$  процентных пункта [ $95\%$  CI:  $-15,3, -9,8$ ]  $P < 0,0001$ ). Как и в исследованиях СТЕП 1-3, большая доля участников достигла снижения веса на  $\geq 5\%$  при приеме семаглутида 2,4 мг по сравнению с плацебо ( $77,1\%$  против  $34,4\%$ ;  $P < 0,0001$  для шансов). Лечение семаглутидом также улучшило кардиометаболические факторы риска по сравнению с плацебо, что свидетельствует о благоприятном соотношении пользы и риска семаглутида 2,4 мг для долгосрочного контроля веса [16].

**Заключение:** Подкожное введение семаглутида является еще одним доступным вариантом в качестве дополнительной терапии к изменению образа жизни для людей с избыточным весом или ожирением на основе массы тела и индекса массы тела. Семаглутид продемонстрировал самую большую потерю веса среди всех лекарств от ожирения на сегодняшний день со снижением примерно на  $15\%$  от первоначального веса на 68 неделе, что сопровождается улучшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и физического функционирования. Одобрение этого препарата предоставляет пациентам более широкие возможности для контроля веса.

**Выводы:** Подкожное введение семаглутида является высокоэффективным средством для долгосрочного контроля веса у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Он обеспечивает:

- снижение веса примерно на  $15\%$  к 68-й неделе,
- улучшение кардиометаболических факторов риска,
- высокую частоту достижения значимых конечных точек,
- доказанную эффективность как при наличии, так и при отсутствии СД2.

Семаглутид расширяет терапевтические возможности лечения ожирения и, в сочетании с модификацией образа жизни, позволяет достичь устойчивого клинического улучшения.

#### Литература:

1. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jan;25(1):18-35. doi: 10.1111/dom.14863. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36254579; PMCID: PMC10092086.

2. Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng.* 2018 Feb 1;2018:1564748. doi: 10.1155/2018/1564748. PMID: 29599941; PMCID: PMC5823412.
3. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):145-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x. PMID: 15245383.
4. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Epub 2013 Jun 24. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 May 8;370(19):1866. PMID: 23796131; PMCID: PMC3791615.
5. Aggarwal R, Vaduganathan M, Chiu N, Bhatt DL. Potential implications of the FDA approval of semaglutide for overweight and obese adults in the United States. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021 Sep-Oct;68:97-98. doi: 10.1016/j.pcad.2021.09.007. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560122.
6. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2011 May;2(2):101-21. doi: 10.1007/s13300-011-0002-3. Epub 2011 Feb 28. PMID: 22127804; PMCID: PMC3144767.
7. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol.* 2012 May;166(1):27-41. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x. PMID: 21950636; PMCID: PMC3415635.
8. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 12;10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155. PMID: 31031702; PMCID: PMC6474072.
9. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K, Knudsen LB, McGuire J, Steensgaard DB, Strauss HM, Gram DX, Knudsen SM, Nielsen FS, Thygesen P, Reedtz-Runge S, Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015 Sep 24;58(18):7370-80. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26308095.
10. American Heart Association. AHA names top heart disease and stroke research advances of 2021. 2021 [cited 2022 July 21].
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
12. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Aug;24(8):1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.

## THE MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

### VOLUME-5, ISSUE-11

13. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingway I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.

14. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingway I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.

15. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingway I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.

16. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

