4. Scheer, F. L. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors / F. L. Scheer, C. J. Morris, S. A. Shea // Obesity. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 421-423.

5. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity / J. Blundell, G. Finlayson, M. Axelsen [et al.] // Diabetes ObesMetab. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1242-1251.

6. Eating timing: associations with dietary intake and metabolic health / L. A. Taetzsch, S. B. Roberts, D. H. Lichtenstein [et al.] // J Acad Nutr Diet. – 2021. – Vol. 121, № 4. – P. 738-748.

ИНКРЕТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПЕЧЕНИ КАК НЕДООЦЕНЕННАЯ МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И СТЕАТОГЕПАТИТА

Быков Ю. В.[1], Беккер Р. А.[2]

[1]Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия
[2]Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль

Введение. И эндогенный инсулин, секретируемый β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, и эндогенные инкретины, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-индуцируемый пептид (ГИП), секретируемые энтероэндокринными L-клетками тонкого кишечника, в ответ на поступление пищи до поступления в системный кровоток подвергаются первому прохождению через систему воротной вены печени [1].

Наряду с фармакокинетически нежелательным быстрым расщеплением, соответственно, инсулиназой печени и дипептидил-пептидазой 4-го типа, имеется и фармакодинамически желательный эффект. А именно: преференциальное воздействие эндогенных сахароснижающих гормонов на рецепторы гепатоцитов (соответственно, инсулиновые или инкретиновые) по сравнению с их системным воздействием. В физиологических условиях отношение степени воздействия на печёночные рецепторы и на рецепторы в жировой ткани и в мышцах составляет около 2 : 1 для эндогенного инсулина и около 4 : 1 для эндогенных инкретинов [1].

Среди эндокринологов уже давно существовало понимание, что имитация экзогенным аналогом этого физиологического гепатопреференциального эффекта эндогенных сахароснижающих гормонов может давать значительные терапевтические преимущества. В частности, гепатопреференциальный инсулин теоретически мог бы сильнее подавлять глюконеогенез в печени, эффективнее снижать уровень глюкозы в крови и в то же время вызывать

Репозиторий ГрГМУ

меньшее увеличение потребления глюкозы мышцами (меньше риск вызвать гипогликемию) и меньшее отложение жира в подкожной жировой клетчатке (меньшую прибавку массы тела при длительном лечении) [1].

Аналогично, гепатопреференциальный инкретиномиметик теоретически мог бы в бóльшей степени повышать инсулинчувствительность гепатоцитов, более эффективно снижать отложение нейтрального жира в печени, лучше тормозить развитие метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ), сильнее влиять на уровни холестерина и триглицеридов в крови [2].

К сожалению, «лобовое» решение этой проблемы в виде разработки перорального препарата, который бы точно так же, как и эндогенный гормон, после введения в организм проходил сначала через систему воротной вены печени именно в случае инсулина, оказалось сопряжено с большими трудностями [3].

Осознание этих трудностей в своё время привело компанию Eli Lilly к разработке инсулина пеглиспро – пегилированного аналога инсулина лиспро. Идея была в том, что укрупнённая молекула инсулина будет при обычном подкожном введении избирательно задерживаться в фенестрах синусоидов печени. Это подтвердилось на практике. Инсулин пеглиспро действительно оказался гепатопреференциальным. Он действительно в среднем лучше снижал уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, на 30% реже инсулин гларгина вызывал ночные гипогликемии. И даже, в отличие от обычных инсулинов, ассоциировался с небольшим снижением, а не с повышением массы тела при длительной терапии [1].

Однако инсулин пеглиспро провалил предрегистрационные клинические испытания III фазы по параметру безопасности. Оказалось, что он «слишком гепатопреференциальный» и поэтому нефизиологичный. Соотношение печёночного и системного инсулинового сигнала у него составляло не 2 : 1, как у эндогенного инсулина, а порядка 10 : 1. Это приводило к избыточному отложению нейтрального жира в печени, развитию жирового гепатоза, повышению уровней печёночных ферментов и уровня триглицеридов в крови [1].

С пероральными же инкретиномиметиками ситуация иная. Значительно меньшая молекулярная масса семаглутида (4,1 кДа против 5,8 кДа у инсулина) в сочетании с отличиями его химической структуры и стойкости в агрессивной среде желудка позволила создать пероральный аналог инъекционного семаглутида с усилителем абсорбции – натрия салкапрозатом [2].

При сопоставлении перорального и подкожного введения семаглутида подкожное его введение оказалось в среднем несколько эффективнее перорального в плане снижения массы тела и улучшения гликемического контроля. Оно также ассоциировалось с меньшим в среднем количеством желудочно-кишечных побочных эффектов [4].

Вместе с тем пероральный семаглутид оказался эффективнее инъекционного в плане уменьшения МАСГ. Вероятно, как раз вследствие

Репозиторий ГрГМУ

преференциального воздействия на ГПП-1 рецепторы гепатоцитов. Кроме того, личные предпочтения пациентов (инъекции раз в неделю vs ежедневный приём peros) влияют на долгосрочную приверженность к терапии [5, 2].

Цель. Представить описание клинического случая пациента с ожирением и МАСГ, у которого оказался эффективным в лечении обоих заболеваний перевод с инъекционной на пероральную форму доставки семаглутида.

Методы исследования. Наблюдался 40-летний на момент первичного обращения мужчина с ожирением II степени (исходная масса тела до начала лечения семаглутидом = 118 кг при росте 179 см, индекс массы тела (ИМТ) = 36,8) и сонографически установленным МАСГ II степени.

Результаты и их обсуждение. Пациент получил назначение еженедельных инъекций семаглутида с плавным доведением дозы до 2,4 мг/нед. Переносимость оказалась очень хорошей. После 6 месяцев пребывания на дозе 2,4 мг/нед масса тела пациента снизилась на 21 кг, до 97 кг (ИМТ=30,3). Было достигнуто плато эффекта. Дальнейшего снижения массы тела не происходило. Улучшения сонографической картины печени или нормализации печёночных ферментов получено не было. В ходе диагностической беседы с целью установить причину недостаточной эффективности препарата пациент неохотно сознался, что «не любит инъекции» и «иногда пропускает неделю-две». Был переведён на пероральный семаглутид 25 мг/сут, что эквивалентно 2,4 мг/нед подкожно. За последующие 6 месяцев мужчина похудел на дополнительные 17 кг (масса тела на плато = 80 кг, ИМТ=25). Нормализовались сонограмма печени, уровни печёночных ферментов и триглицеридов в крови.

Выводы. Пероральный семаглутид может не только предоставлять бóльшее удобство терапии у пациентов, предпочитающих этот путь введения инъекций, но и давать более выраженный эффект на МАСГ и гипертриглицеридемию вследствие более сильного преференциального влияния на ГПП-1 рецепторы гепатоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muñoz-Garach, A. How can a good idea fail? Basal insulin peglispro [LY2605541] for the treatment of type 2 diabetes / A. Muñoz-Garach, M. Molina-Vega, F. J. Tinahones // Diabetes Ther. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 9-22.

2. New insights on using oral semaglutide versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / E. Stratina, C. Stanciu, R. Nastasa [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, № 14. – Art. 1475.

3. Oral insulin delivery: a review on recent advancements and novel strategies / A. Barfar, H. Alizadeh, S. Masoomzadeh [et al.] // Curr Drug Deliv. – 2024. – Vol. 21, № 6. – P. 887-900.

4. Comparative effectiveness and safety of Oral versus subcutaneous Semaglutide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Karedath, S. Nall, M. Kaur [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 4. – Art. e82497.

5. Oral versus subcutaneous semaglutide for prevention of major adverse cardiovascular events: cost per outcome analysis of SUSTAIN-6 and PIONEER-6 / A. Hammerman, C. M. Moore, E. Aboalhasan [et al.] // Postgrad Med. – 2022. – Vol. 134, № 7. – P. 654-658.

Репозиторий ГрГМУ