

## Насколько значимы потери мышечной массы при похудении с помощью препаратов глюкагоноподобного пептида-1?

врач-эндокринолог И.К. Баграмов

Ожирение оказывает неблагоприятное воздействие почти на каждую систему в организме. Снижение массы тела является основной целью лечения ожирения, поскольку такой подход устраняет или снижает факторы риска и симптомы, связанные с ожирением. Терапевтический эффект от снижения веса находится в прямой зависимости от относительного снижения массы тела. Например, снижение веса на 5–10 % у людей с диабетом 2 типа способствует лучшему контролю за уровнем глюкозы в крови, тогда как снижение веса на 15–25 % способно привести к “ремиссии” диабета. Возможности достижения значительного снижения массы тела обычно ограничивались бариатрической хирургией. Однако появление препаратов для лечения ожирения на основе глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) открыло новую эру в фармакотерапии ожирения, при использовании которой снижение веса в среднем достигает 15–25 % за 1–1,5 года [1].

В первую очередь, целенаправленное снижение веса у людей с ожирением уменьшает объем жировых отложений, но также уменьшает массу тела без жира (МТБЖ). Скелетно-мышечная масса (СММ) составляет около 50 % МТБЖ, тогда как остальная часть МТБЖ включает в себя жидкости, органы и другие ткани тела. Уменьшение МТБЖ вследствие снижения массы тела у людей с ожирением обычно составляет около 25 % от общего снижения массы тела и зависит от исходного состава тела и снижения веса вообще [2]. Существует обратная зависимость между исходной массой жировых отложений в организме и процентом снижения массы тела (от МТБЖ), что может объяснить, почему мужчины, у которых обычно меньше жира в организме (и больше МТБЖ или СММ, чем у женщин [3]), теряют процентно больше МТБЖ и СММ, чем у женщины. Процент снижения веса от МТБЖ напрямую связан с общим снижением массы тела, но влияние этого эффекта ослабляется у лиц с ожирением, а процент снижения массы тела от МТБЖ одинаковый в диапазоне снижения веса 5–35 % [4,5]. Уменьшение МТБЖ в первую очередь приводит к снижению уровня основного обмена, что наблюдается после похудения. Однако основным фактором, ответственным за замедление похудения и последующее увеличение массы тела, является повышенное потребление калорий, а не снижение уровня основного обмена [6].

Уменьшение СММ вследствие снижения веса, опосредовано, в первую очередь, увеличением распада белков мышц, а не уменьшением синтеза мышечного белка. Поэтому такие методы, как тренировки и усиленное потребление белковой пищи, что стимулирует синтез белка, способно смягчить последствия снижения веса, что происходит, в том числе, и за счет СММ/МТБЖ (см. рисунок, панель А). В исследовании, в котором все испытуемые принимали пищу на 50 % богаче белком, чем их предшествующий рацион (с 0,8 до 1,2 г/кг/день), доля МТБЖ в общем снижении веса снизилась на 45 % (при достижении снижения массы тела на 10 %) [7]. Однако в абсолютных цифрах, в среднем, это составило 0,7 кг. Тренировки, в особенности, силовые, могут снизить долю потери МТБЖ, на 50–95 % [8]. Относительный вклад МТБЖ в снижение массы тела не зависит от скорости похудения после начала, когда наблюдается увеличенная потеря водных запасов организма, что детектируется как уменьшение МТБЖ.

При приеме миметиков ГПП-1 происходило выраженное снижение веса и от 25 % до 40 % потерянного веса составляли МТБЖ/сухая мышечная масса (см. рисунок, панель В), что привело к опасениям относительно неблагоприятного воздействия этих препаратов на физические возможности организма и потенциальную астенизацию вследствие лечения. Однако ни в одном из исследований не сообщалось о влиянии потери веса на СММ или объективные показатели физической работоспособности. Маловероятно, что снижение СММ при таком похудении ухудшает физическую работоспособность организма. У лиц с ожирением, как правило, наблюдается большее количество МТБЖ и СММ, чем у худых

людей [3], поэтому снижение СММ вследствие снижения массы тела, представляет собой лишь небольшую часть общей СММ организма. Более того, даже несмотря на то, что снижение СММ иногда может приводить к снижению мышечной силы, оно не обязательно оказывает неблагоприятное воздействие на физическую работоспособность.

**А** Относительный состав тела до и после потери 25% от исходной массы тела

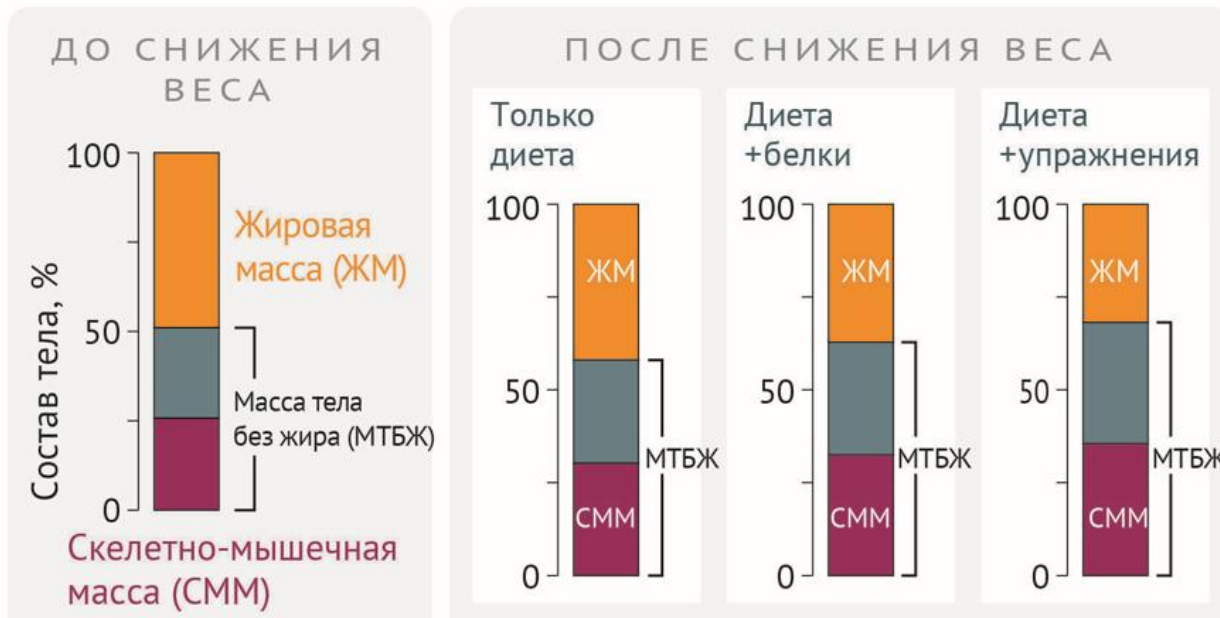
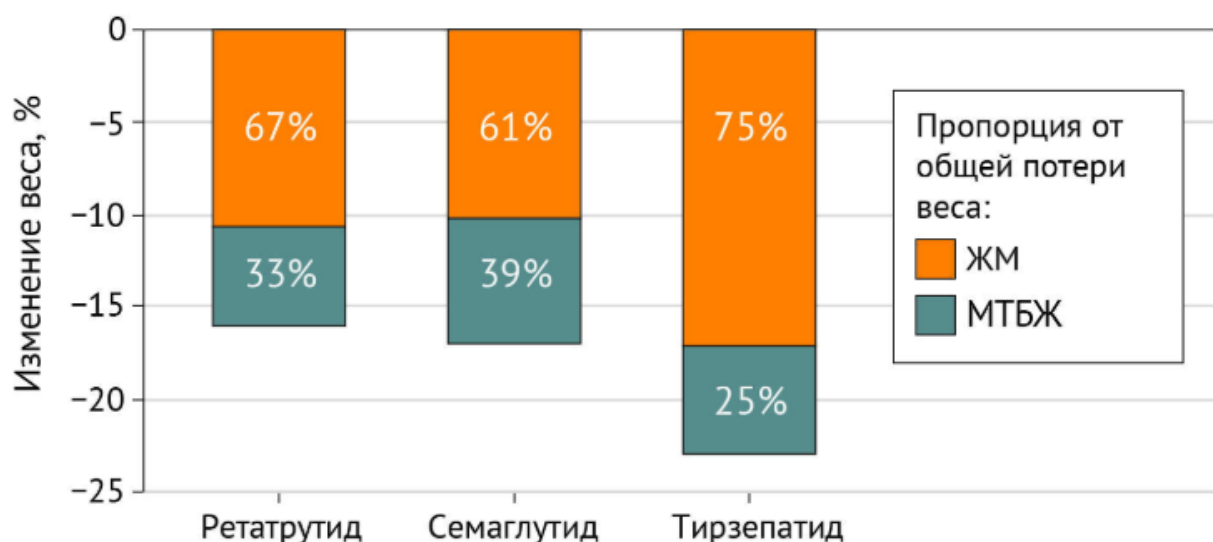


Рис. 1 | Состав тела до и после похудения

Графическое изображение состава тела до и после преднамеренного похудения на 25% от исходной массы тела вследствие ограничения рациона. Показан более мягкий эффект похудения вследствие сочетания диеты+тренировок с повышенным потреблением белка в рационе (панель А) на снижение массы тела без жировой ткани (МТБЖ) и скелетную мышечную массу (СММ).

Целенаправленное снижение веса приводит к более выраженному относительному снижению жировой массы в организме, по сравнению с МТБЖ или СММ, поэтому соотношение МТБЖ/СММ к жировой массе увеличивается. Соответственно, несмотря на снижение МТБЖ/СММ, после похудения физическая работоспособность и двигательная функция улучшаются даже у пожилых людей с исходно сниженным процентом МТБЖ и СММ. Кроме того, похудение приводит к улучшению «качества» мускулатуры вследствие снижения интрамиоцеллюлярных и межмышечных триглицеридов и повышения чувствительности мышц к инсулину. Тем не менее, влияние препаратов против ожирения на основе ГПП-1 на МТБЖ способствует интересу в разработке сопутствующей фармакотерапии для смягчения потерь мышечной массы. Исследование 2024 года на мышах, которым вводили препарат на основе ГПП-1, показало, что стимуляция мышечного роста путем блокирования рецептора активина II предотвращает снижение МТБЖ во время похудения, однако не привела к выраженным преимуществам в физической работоспособности или гомеостазе глюкозы, по сравнению с похудением, вызванным лишь миметиками ГПП-1 [9].

## В Эффект выраженного снижения массы тела, вызванной препаратами на основе ГПП-1



влияние выраженного похудения вследствие приема препаратов против ожирения на основе ГПП-1 на процент общей потери веса (параметр состоит из массы жировой ткани и сухой мышечной массы тела (СММТ) или МТБЖ (панель В))

Повторный набор веса тела является «ахиллесовой пятой» терапии «модификации образа жизни» у людей с ожирением, и большинство людей, которые теряют вес, впоследствии вновь набирают или всю ту массу, которую потеряли во время похудения, или значительную ее часть. Кроме того, повторный набор веса — обычное явление после похудения вследствие приема препаратов против ожирения, если такая фармакотерапия отменяется; по оценкам, две трети людей, лечившихся препаратами против ожирения на основе ГПП-1, прекращают прием этих препаратов в течение 1 года после начала лечения. Прекращение приема семаглутида (агонист рецептора ГПП-1) или тирзепатида (комбинированный агонист рецептора ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида) приводит к повторному набору от половины до двух третей веса тела в течение 1 года после возвращения к прежнему образу жизни. Было высказано предположение, что потеря веса и последующий его набор у людей с ожирением может иметь пагубные последствия для состава тела, что основано на краткосрочных исследованиях, в ходе которых было обнаружено более выраженное относительное увеличение жировой массы, по сравнению с МТБЖ в повторно набранном весе, чем в ходе похудения. Предполагается, что повторяющиеся циклы потери и набора веса увеличивают риск ожирения всего организма. Однако эти исследования включали усиленное питание после экспериментальной потери веса у худых людей (как например, в ходе эксперимента по голоданию в Миннесоте) или при кахексии, вызванной соматическим заболеванием (туберкулез, рак). Такие данные неточно отражают повторный набор массы тела после преднамеренного похудения у людей с ожирением, где процентный состав вновь набранного веса почти идентичен составу потерянного веса [10].

### Что имеем в итоге?

Фармакотерапия на основе ГПП-1 и бариатрическая хирургия способны значительно снизить массу тела у людей с ожирением. Несмотря на то, что абсолютное снижение МТБЖ/СММ связано с общим похудением, снижение МТБЖ/СММ по отношению к исходному уровню обычно невелико, а относительное снижение МТБЖ/СММ меньше

относительного снижения жировой массы, что приводит к улучшению физической работоспособности. Недавние опасения, что выраженное снижение массы тела вследствие приема препаратов на основе ГПП-1, может привести к физической астенизации или саркопении, не подтверждаются данными исследований. Тем не менее, наблюдается выраженная гетерогенность статистических результатов относительно процента МТБЖ и СММ в общем снижении массы тела среди испытуемых в рамках исследований. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оценки влияния выраженного похудения на СММ, мышечную силу и физическую работоспособность среди лиц с высоким риском.