

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Бабенко А.Ю.¹, Кононова Ю.А.¹, Мартьянова М.В.¹, Симаненкова А.В.², Кокина М.А.¹, Шляхто Е.В.¹

ТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

В связи с тем что высокая эффективность агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) отмечается лишь у части пациентов, актуальным является поиск предикторов ответа на лечение. **Цель.** Сравнить эффективность лираглутида и эксенатида у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением и оценить предикторы ответа на уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), снижение массы тела (МТ) и динамику показателей липидного спектра. **Материал и методы.** В исследование включено 47 пациентов с СД 2-го типа и ожирением, получавших терапию аГПП-1. 26 пациентов получали терапию лираглутидом, 21 пациент — эксенатидом. Период наблюдения составил 24 нед. Оценивались параметры углеводного и липидного обмена, уровни гормонов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов и регуляции аппетита, уровень АД. **Результаты.** На терапии эксенатидом отмечена тенденция к большему числу пациентов, снизивших уровень HbA1c на 1% и более (60% против 30,4%, $p = 0,07$). Эффекты лираглутида и эксенатида на МТ, окружность талии оказались сопоставимы. При оценке предикторов ответа на терапию более выраженное снижение уровня HbA1c (на 1% и более) наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c (8,7 (8,2; 9,7) против 8,2 (6,9; 8,7) %, $p = 0,04$), а также с более высоким исходным уровнем ГПП-1 (0,12 (0,05; 0,17) против 0,040 (0,01; 0,09) нг/мл). Более значимое снижение уровня триглицеридов (ТГ) выявлено у пациентов с более высоким уровнем глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) до терапии (409 (316,0; 431,4) пг/мл у пациентов, снизивших уровень ТГ на 30% и более, и 331,5 (324,9; 367,1) пг/мл у больных с меньшим снижением уровня ТГ). Среди исследуемых параметров не было выявлено предикторов снижения МТ. **Заключение.** Определение уровня HbA1c, ГПП-1, ГИП может быть полезным для оценки ожидаемой эффективности терапии аГПП-1. **Ключевые слова:** агонисты глюкагоноподобного пептида-1; сахарный диабет 2-го типа; ожирение.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Мартьянова М.В., Симаненкова А.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. *Клиническая медицина*. 2019;98(3): 210–217. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217>

Для корреспонденции: Бабенко Алина Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, заведующая НИЛ диабетологии; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Babenko A.Yu.¹, Kononova Yu.A.¹, Martjanova M.V.¹, Simanenkova A.V.², Kokina M.A.¹, Shlyachto E.V.¹ GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 AGONIST THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND OBESITY

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, 197341, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 122970, St. Petersburg, Russia

Due to the high efficiency of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists therapy in only a part of patients, the search for predictors of response to the treatment is a relevant problem. **Purpose.** The purpose is to compare the efficacy of liraglutide and exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to evaluate the predictors of response to glycated hemoglobin (HbA1c), weight and lipids reduction. **Material and methods.** The study included 47 patients with type 2 diabetes and obesity who received GLP-1 receptor agonists therapy. 26 patients were treated with liraglutide, 21 patients were treated with exenatide. We measured the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the levels of hormones involved in glucose and lipids metabolism and in appetite regulation. Blood pressure was measured. These parameters were evaluated at baseline and after 24 weeks of treatment. **Results.** Patients receiving exenatide therapy showed a tendency towards more frequent HbA1c level reduction by 1% or more (60% versus 30.4%, $p = 0.07$). The effects of liraglutide and exenatide on weight and waist circumference were comparable. When assessing the predictors of response to the therapy, a more pronounced decrease in HbA1c level (by 1% or more) was in the patients with a higher initial HbA1c level (8.7 (8.2; 9.7) versus 8.2 (6.9; 8.7)%, $p = 0.04$), as well as with a higher initial GLP-1 level (0.12 (0.05; 0.17) versus 0.040 (0.01; 0.09) ng/ml.) A more significant decrease in the triglycerides (TG) level was detected in patients with a higher level of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) before therapy (409 (316.0; 431.4) pg/ml in patients who reduced TG level by 30% or more and 331.5 (324.9; 367.1) pg/ml in patients with a lower decrease in TG level). Among the studied parameters, no predictors of body mass reduction were revealed. **Conclusion.** Measurement of HbA1c, GLP-1, GIP level may be useful to predict the efficacy of GLP-1 receptor agonists therapy.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; obesity.

For citation: Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Martjanova M.V., Simanenkova A.V., Kokina M. A., Shlyachto E.V. Glucagon-like peptide-1 agonist therapy in patients with diabetes mellitus and obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):210–217. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217>

For correspondence: Alina Yu. Banenko — MD., PhD, associate professor, head of Laboratory of Diabetology of Almazov National Medical Research Centre; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant no.17-75-30052.

Information about authors

Babenko A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>
Kononova Yu. A., <http://orcid.org/0000-0002-6531-767X>
Martjanova M. V., <https://orcid.org/0000-0002-1414-0034>
Simanenkova A. V., <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>
Kokina M. A., <https://orcid.org/0000-0002-2882-9406>
Shlyakhto E. V., <http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Received 08.10.19
Accepted 26.11.19

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа — тесно связанные между собой эпидемии текущего столетия. Висцеральное ожирение в подавляющем большинстве случаев является ключевой патогенетической основой, детерминирующей развитие инсулинрезистентности (ИР), на фоне которой у пациентов с нарушенной продукцией инсулина формируется СД 2-го типа. Таким образом, лечение ожирения должно быть одним из наиболее ранних вмешательств у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Несомненно, изменение образа жизни должно быть основным методом коррекции веса, однако успешное снижение веса с сохранением достигнутого результата в течение последующей жизни происходит лишь у небольшого процента людей с ожирением. По результатам анализа рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), представленного T. Mann и соавт. [1], примерно 2/3 пациентов, успешно снизивших вес при изменении образа жизни, в последующие 4–7 лет набирают больший вес, чем имели до вмешательства. Для пациентов с высокими степенями ожирения (индекс массы тела — ИМТ выше 35 кг/м²) старт снижения веса значительно осложнен изменением уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию аппетита. При снижении веса резко повышается уровень гормонов, стимулирующих чувство голода и снижается уровень гормонов насыщения [2, 3]. Это приводит к снижению приверженности к гипокалорийному питанию и возврату веса. Сегодня в алгоритмы лечения пациентов с СД 2-го типа с ожирением в качестве предпочтительных препаратов прочно вошли агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) [4]. Более того, сентябрь 2019 г ознаменовался принятием Европейской ассоциацией кардиологов новых рекомендаций по ведению пациентов с СД или предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти рекомендации впервые после фактически 100-летнего сохраняющегося стабильным статуса — назначения первой линией терапии СД 2-го типа метформина — предложила пациентам с СД и высоким и очень высоким сердечным риском, а также пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сразу назначать те препараты, которые продемонстрировали способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз при СД 2-го типа [5]. Одним из этих классов и являются аГПП-1.

Особенностью этого класса является способность действовать на целый ряд факторов метаболического риска — ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и гликемию, уменьшая в итоге прогрессию атерогенеза и частоту атеросклеротических событий (инфарктов, инсультов) [6, 7]. Между тем, частота использования этого класса в рутинной практике остается очень низкой. Так, по данным регистра РФ, только около 0,1% пациентов с СД 2-го типа получает аГПП-1, в то время как ожирение имеют более 90%, а высокий сердечно-сосудистый риск или ССЗ — около 85% [8]. Чуть лучше обстоит дело в других странах, например, в США 5% пациентов с СД 2-го типа получают аГПП-1 [9]. Такой выраженный диссонанс между рекомендациями и практикой обусловлен рядом существенных факторов, ограничивающих применение этой группы препаратов. Для Российской Федерации это прежде всего крайне высокая цена данных препаратов, далее идут вопросы качества жизни — довольно высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) [10], инъекционный путь введения для большинства зарегистрированных в России препаратов, и при этом не все пациенты имеют высокую эффективность терапии аГПП-1. Эту группу условно можно поделить на короткие, или прандиальные, и длительнодействующие аГПП-1. По данным метаанализа эффективность этих препаратов сопоставима [10]. Кроме того, хороший ответ на аГПП-1 отмечается не у всех пациентов. Так, J. Dushay и соавт. [11] в своей работе отметили, что 30% пациентов получавших эксенатид, теряют $\geq 5\%$ массы тела, 39% больных $< 5\%$, а 31% и вовсе ее набирают. При этом число респондеров по гликемии очень вариабельно. Доля участников, достигших уровня HbA_{1c} $< 7\%$ в метаанализе K. Esposito и соавт. [12], составила 46% для эксенатида и 47% для лираглутида. Однако по данным анализа G.S. Carls [13], воспроизводимость результатов РКИ в реальной клинической практике (РКП) очень низка именно для аГПП-1 что требует дополнительного анализа эффективности в зависимости от различных факторов (исходный вес, уровень гликемии, наличие и выраженность других компонентов метаболического синдрома). Несомненно, что тщательный отбор пациентов на лечение аГПП-1 поможет повысить приверженность

к лечению у пациентов и частоту назначения этих препаратов. При этом, как мы обнаружили в наших более ранних работах, предикторы ответа в отношении веса, гликемии и других метаболических параметров могут отличаться [14, 15]. В настоящем нашем исследовании мы попытались сравнить эффективность лираглутида и эксенатида у пациентов с СД 2-го типа и ожирением и оценить предикторы ответа в отношении различных метаболических параметров для этих препаратов в более широком диапазоне массы тела.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование. Агонисты ГПП-1 назначались пациентам, находящимся на лечении в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова в 2014–2019 гг.

Характеристика пациентов. Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом СД 2-го типа, подписавшие информированное согласие;
- наличие ожирения с ИМТ 30 кг/м² и более;
- уровень HbA1c > 7,5%;
- лечение следующими комбинациями сахароснижающих препаратов: 1 — бигуаниды, 2 — бигуаниды + препараты сульфонилмочевины, 3 — бигуаниды + инсулин; стабильные дозы сахароснижающих, гиполипидемических и гипотензивных препаратов в течение минимум 3 мес. до включения.

Критерии исключения:

- наличие некомпенсированного гипотиреоза, эндогенного гиперкортицизма;
- наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), неконтролируемая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или острые сердечно-сосудистые нарушения в течение последних 6 мес.);
- наличие тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой хронической болезни почек (С3а–С5);
- психические заболевания (в том числе булимия);
- острые инфекционные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- наличие противопоказаний к терапии агонистами ГПП-1: а) гиперчувствительность; б) сахарный диабет 1-го типа; в) диабетический кетоацидоз; г) панкреатит в анамнезе; д) клиренс креатинина менее 30 мл/мин; е) тяжелые заболевания пищеварительной системы и гастропарез.

В исследование были включены 21 мужчина и 32 женщины. 6 пациентов выбыли из исследования: 1 пациент — в связи с развитием острого панкреатита, 3 пациента — в связи отсутствием финансовой возможности продолжать терапию агонистами ГПП-1, 1 пациент — в связи с диспепсическими явлениями, 1 — в связи с прогрессирующей гипертриглицеридемией, 1 — в связи с развитием панкреатита.

В окончательный анализ вошли 47 пациентов: 19 мужчин и 28 женщин. 26 пациентов получали терапию лираглутидом, 21 пациент — эксенатидом. Средний возраст в общей группе пациентов был $57,4 \pm 8,9$ года.

Дизайн исследования. Исследование включало несколько визитов. На отборочном визите проводились:

- диагностика эндогенного гиперкортицизма, некомпенсированного гипотиреоза и других вторичных причин ожирения;
- проверка соответствия критериям включения; пациенты которые соответствовали критериям включения, были включены в исследование и подписали информированное согласие;
- инструктаж по стандартизации сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Визит 1 был проведен через 3 мес. после стандартизации терапии; пациентам было начато лечение агонистами ГПП-1 в соответствии со стандартной схемой.

Визит 2: обследование проводилось через 24 нед. после начала лечения.

Исследуемые параметры перечислены в табл. 1.

Обследование пациентов включало заполнение анкет (жалобы, история болезни), физикальное обследование с измерением антропометрических параметров (рост, вес, расчет ИМТ, окружность талии — ОТ) и показатели жизнедеятельности (артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, частота дыхания). Измерение АД и ЧСС было проведено после 5 мин отдыха в положении сидя. АД измеряли 2 раза с интервалом 5 мин, рассчитывался средний уровень.

Методы лабораторного обследования:

- определение липидограммы ферментным методом (Roche, Германия);

Таблица 1

Протокол обследования пациентов

Показатель	Скрининг	1-й визит	2-й визит
Антропометрические показатели	+	+	+
Анкетирование		+	+
Грелин натошак		+	+
ГПП-1		+	
ГИП		+	
ТТГ	+		
Индексы инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток		+	+
С-пептид натошак		+	+
Липидный спектр		+	+
HbA1c		+	+
Обзор сопутствующей терапии	+	+	+

ГПП-1 — глюкагоно-подобный пептид 1; ГИП — глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид; ТТГ — тиреотропный гормон; HbA1c — гликированный гемоглобин.

Оригинальные исследования

- определение уровня гликированного гемоглобина методом афинной хроматографии (Bio-Rad, США);
- инсулин, глюкоза были определены с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция;
- гормоны, участвующие в регуляции аппетита и углеводного обмена: оценка иммуноферментным методом грелина (тест-система RayBioTech, США), инсулина, ГПП-1 и ГИП (анализатор ARCHITECT I 1000SR компании Abbott, США), С-пептида (анализатор Анализатор Elucsys, 2010);
- расчет степени резистентности к инсулину с определением показателя НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, вычисляемый по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5;
- расчет функционального резерва β-клеток с определением показателя НОМА-β, вычисляемого по формуле: 20 × инсулин натощак (мкЕд/мл)/(глюкоза натощак (ммоль/л) – 3,5);
- расчет индекса CARO по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкМЕ/мл)/22,5;
- расчет индекса QUICKI по формуле: 1/(lg глюкозы натощак (мг/дл)+lg инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл).

В табл. 2 приведены исходные клинические характеристики пациентов. Группы пациентов, получавшие терапию лираглутидом и эксенатидом, значительно не различались по основным биохимическим и антропометрическим показателям (возраст, стаж СД, МТ, ИМТ, ОТ, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), показатели липидного спектра, показатели АД). ИМТ, ОТ, HbA1c и уровень глюкозы натощак были выше нормы и соответствовали критериям диабета и ожирения. Большинство показателей липидного профиля также отличались от целевого уровня для пациентов с диабетом. Средние уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были ниже верхнего предела нормы.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 63 от 14.04.2014 г.).

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., USA). Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентилей). Различия между зависимыми выборками оценивались с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Независимые группы сравнивались с помощью рангового

Таблица 2

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты на терапии эксенатидом	Пациенты на терапии лираглутидом	<i>p</i>	Референсные значения
Возраст, годы	58,0 (54,0; 64,0)	57,0 (50,0; 62,0)	0,630	-
Стаж диабета, годы	12,0 (7,0; 13,0)	10,0 (5,0; 16,0)	0,852	-
Масса тела, кг	112,0 (98,0; 136,0)	108,5 (86,0; 130,0)	0,390	-
ИМТ, кг/м ²	36,8 (34,3; 48,3)	39,7 (33,0; 43,1)	0,775	< 25
ОТ, см	М 120 (116,0; 125,0) Ж 117 (115,0; 145,0)	М 128 (115,0; 148) Ж 108,0 (103,0; 126,0)	0,536 0,085	Мужчины < 94 Женщины < 80
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,0 (8,2; 11,4)	8,8 (7,4; 10,0)	0,389	3,3–6,1
HbA1c, %	8,8 (8,4; 9,7)	8,2 (7,1; 8,6)	0,010	< 6
С-пептид натощак, нг/мл	2,29 (1,84; 3,79)	4,47 (3,23; 4,65)	0,085	0,78–5,19
Инсулин натощак, пмоль/л	108,3 (71,1; 144,4)	133,5 (100,3; 205,9)	0,185	17,8–173,0
CARO	0,65 (0,41; 0,95)	0,31 (0,15; 0,84)	0,282	>0,33
QUICKI	0,295 (0,285; 0,311)	0,271 (0,253; 0,303)	0,181	0,132
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,6)	5,1 (4,3; 6,0)	0,610	3,5–4,5
ЛПВП, ммоль/л	М 0,99 (0,84; 1,05) Ж 1,07 (0,80; 1,30)	М 0,94 (0,72; 1,07) Ж 1,10 (0,80; 1,30)	0,408 0,297	> 1 для мужчин, > 1,2 для женщин
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,4; 3,1)	3,3 (2,1; 3,9)	0,427	менее 1,8
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,4; 3,4)	2,0 (1,5; 2,9)	0,727	< 1,7
НОМА-IR	6,09 (4,19; 8,06)	13,26 (4,90; 22,50)	0,295	< 2,77
НОМА-β, %	31,95 (20,74; 46,80)	140,20 (33,04; 220,09)	0,043	≥ 100
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,0 (130,0; 140,0)	140,0 (130,0; 145,0)	0,438	<140
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,807	<85

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; *p* — значимость различий между группами.

критерия Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных использовался точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,050$.

Результаты

Как при терапии лираглутидом, так и при терапии эксенатидом получено статистически значимое снижение МТ, ИМТ, ОТ, уровня гликированного гемоглобина. На 2-м визите медиана триглицеридов (ТГ), медиана холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при терапии лираглутидом была ниже, однако изменения оказались статистически не значимыми. На фоне терапии лираглутидом уровень систолического АД снизился статистически значимо на 7%. Медиана ДАД до и после терапии не изменилась, но динамика снижения АД при попарном сравнении с помощью критерия Вилкоксона оказалась статистически значимой. На втором варианте терапии обнаружена тенденция к снижению АД (табл. 3).

В табл. 4 отражено достижение пациентами обеих групп целевых значений по МТ, уровню гликированного гемоглобина, показателям липидного спектра и уровню АД. По эффективности препараты различались незначительно. На терапии эксенатидом доля пациентов, снизивших уровень гликированного гемоглобина на 1% и более, оказалась в 2 раза больше, но разница между группами не достигла статистической значимости.

Из общей группы у 52,2% пациентов было достигнуто снижение массы тела на 5% и более.

Оценка предикторной ценности антропометрических и биохимических параметров для снижения массы тела представлена в табл. 5. Среди исследуемых параметров не было выявлено статистически значимых предикторов снижения массы тела. Имелась тенденция к более высокому уровню лептина у пациентов, не достигших существенного (более 5%) снижения массы тела, не достигшая статистической значимости.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени снижения уровня гликированного гемоглобина. Через 6 мес. терапии агонистами ГПП-1 у 44,2% пациентов достигнуто снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% и более. У этих пациентов исходно был выше уровень гликированного гемоглобина ($p = 0,040$) и наблюдалась тенденция к более высокому уровню ГПП-1 ($p = 0,083$). Результаты представлены на рис. 1 и 2. По другим параметрам, таким как пол, возраст, стаж СД, исходная МТ, различий между группами не выявлено.

На фоне лечения у 53,8% пациентов с нецелевым уровнем ТГ до терапии отмечено снижение уровня триглицеридов на 30% и более. У этих больных выявлена тенденция к более высокому уровню ГИП ($p=0,093$) по сравнению с пациентами, не показавшими такого ответа на терапию агонистами ГПП-1 (рис. 3).

Обсуждение

Агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой достаточно гетерогенный класс антидиабетических

Таблица 3

Динамика антропометрических и биохимических параметров на терапии агонистами ГПП-1

Показатель	Терапия эксенатидом (n = 21)				Терапия лираглутидом (n = 26)			
	1-й визит	2-й визит	% изменения показателя	p	1-й визит	2-й визит	% изменения показателя	p
Масса тела, кг	112,0 (98,0; 136,0)	104,0 (97,0; 129,0)	7,1	< 0,001	108,5 (86,0; 130,0)	102,5 (83,5; 127,5)	5,5	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	36,8 (34,3; 48,3)	35,1 (32,5; 46,5)	4,6	< 0,001	39,7 (33,0; 43,1)	38,6 (31,0; 41,8)	2,8	< 0,001
Окружность талии, см	119,5 (116,0; 140,0)	116,5 (113,0; 134,0)	2,5	< 0,001	112,0 (104,0; 132,0)	107,5 (100,0; 116,0)	4,0	< 0,001
НbA1c, %	8,8 (8,4; 9,6)	7,4 (6,8; 8,4)	15,9	< 0,001	8,2 (7,1; 8,6)	7,4 (6,2; 7,8)	9,8	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,6)	4,7 (3,6; 4,9)	4,1	0,133	5,1 (4,3; 6,0)	4,6 (4,0; 5,3)	9,8	0,546
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,4; 3,1)	2,6 (2,0; 3,6)	-4	0,826	3,3 (2,1; 3,9)	2,5 (1,4; 3,4)	24,2	0,113
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	0	0,463	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0	0,760
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,4; 3,4)	1,6 (1,2; 2,7)	30,4	0,040	2,0 (1,5; 2,9)	1,8 (1,4; 3,3)	10	0,344
САД, мм рт. ст.	132,0 (130,0; 140,0)	130,0 (120,0; 135,0)	1,5	0,040	140,0 (130,0; 145,0)	130,0 (127,5; 137,5)	7,1	0,004
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (75,0; 80,0)	0	0,025	80 (80; 90)	80,0 (78,0; 80,0)	0	0,008

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; НbA1c — гликированный гемоглобин; p — значимость различий между группами.

Таблица 4

Сравнение эффективности терапии эксенатидом и лираглутидом

Показатель	Терапия эксенатидом	Терапия лираглутидом	<i>p</i>
Доля пациентов, снизивших МТ на 5% и более, %	47,6	48,3	0,77
Доля пациентов, достигших снижения HbA1c на 1% и более, %	60,0	30,4	0,07
Доля пациентов, достигших целевого уровня ТГ или снижения уровня ТГ на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ТГ до терапии), %	58,3	50	0,49
Доля пациентов, достигших снижения уровня ЛПНП на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ЛПНП до терапии), %	23,1	35,3	0,69
Доля пациентов, достигших целевого уровня ОХС или снижения уровня ОХС на 30% и более (из количества пациентов с нецелевым уровнем ОХС до терапии), %	37,5	25	0,65
Доля пациентов, достигших целевого уровня АД (из количества пациентов с нецелевым АД до начала терапии агонистами ГПП-1), %	87,5	80	1,000

Примечание. МТ — масса тела; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1-го типа; HbA1c — гликированный гемоглобин; *p* — значимость различий между группами.

препаратов (АДП). Глюкозозависимый характер их действия затрудняет сравнение эффективности отдельных представителей класса. Поэтому прямые сравнения в реальной клинической практике существенно дополняют наши представления о их эффектах на уровень гликемии, вес и другие метаболические параметры. В отличие от РКИ, в РКП различия между эффектами короткодействующих, прандиальных аГПП-1 (эксенатид) и длительнодействующих аГПП-1 (лираглутид) оказались мало выражены. В нашем исследовании для эксенатида отмечена тенденция к большему числу пациентов, снизивших уровень HbA1c до целевого, не достигшая статистической значимости. В отношении снижения АД эксенатид существенно уступал лираглутиду. Еще одним фактором, затрудняющим сравнение эффективности препаратов, является зависимость эффектов от различных предикторов. В последние годы все чаще обсуждается выделение различных фенотипов СД 2-го типа с различным ответом на отдельные группы АДП и, соответственно, необходимость дифференцированного подхода к лечению у представителей различных фенотипов. Вариабельность из-

менения уровня инкретинов ГПП-1 и ГИП является одной из характеристик, отличающих различные фенотипы. В этом контексте, предикторная роль уровня инкретинов в отношении ответа на терапию аГПП-1 препаратами, модулирующими инкретиновый баланс, представляется закономерной. При этом, как в наших более ранних работах [15], включивших пациентов с высокими степенями ожирения (ИМТ > 35 кг/м²), так и в настоящем исследовании, включившем как легкие, так и выраженные степени ожирения (ИМТ > 30 кг/м²), уровень ГПП-1 выступил в качестве предиктора ответа, хотя его предикторная ценность была представлена лишь тенденцией при включении пациентов с менее выраженным ожирением. С учетом глюкозозависимого характера эффекта предикторная роль исходного уровня HbA1c абсолютно закономерна и представлена как в наших работах, так и в исследованиях других авторов. Таким образом, на терапии агонистами ГПП-1 снижение уровня гликированного гемоглобина ассоциировано с более высоким исходным уровнем этого показателя, а также с более высоким исходным уровнем ГПП-1. Небольшой объем выборки не позво-

Таблица 5

Оценка предикторов снижения массы тела в общей группе пациентов

Показатель	Снижение МТ более чем на 5%	Снижение МТ менее чем на 5%	<i>p</i>
Мужской пол, %	41,7	50	0,768
Возраст, годы	58,0 (56,0; 66,0)	56,5 (50,0; 62,0)	0,329
Стаж СД, годы	11,0 (5,5; 18,5)	10,0 (6,5; 14,0)	0,839
Исходная МТ, кг	111 (89,0; 128,5)	107,5 (98,0; 132,0)	0,609
Исходный уровень HbA1c	8,6 (8,2; 9,1)	8,5 (6,8; 9,3)	0,597
Исходный уровень лептина, нг/мл	28,0 (8,0; 42,0)	64,5 (21,0; 75,6)	0,058
Исходный уровень адипонектина, мкг/мл	10,3 (8,9; 12,4)	8,7 (6,8; 15,2)	0,514
Исходный уровень грелина, пг/мл	1,9 (1,3; 2,8)	1,5 (0,4; 2,0)	0,152
Исходный уровень ГПП-1, нг/мл	0,06 (0,01; 0,14)	0,07 (0,01; 0,19)	0,977
Исходный уровень ГИП, пг/мл	378,8 (331,5; 440,3)	409,0 (363,0; 468,4)	0,605
Уровень С-пептида натощак, нг/мл	4,46 (2,29; 4,59)	3,23 (1,91; 4,25)	0,633

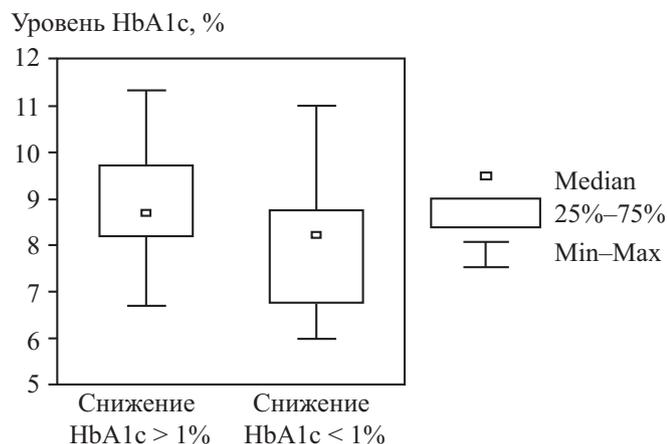


Рис. 1. Исходный уровень гликированного гемоглобина у пациентов с различным снижением гликированного гемоглобина на фоне терапии.

Примечания: HbA1c — гликированный гемоглобин

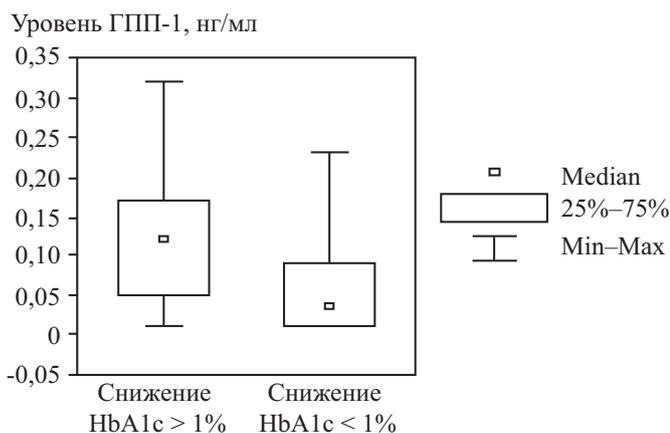


Рис. 2. Исходный уровень ГПП-1 у пациентов с различным снижением гликированного гемоглобина на фоне терапии.

Примечания: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП-1 — глюкозогоно-подобный пептид-1

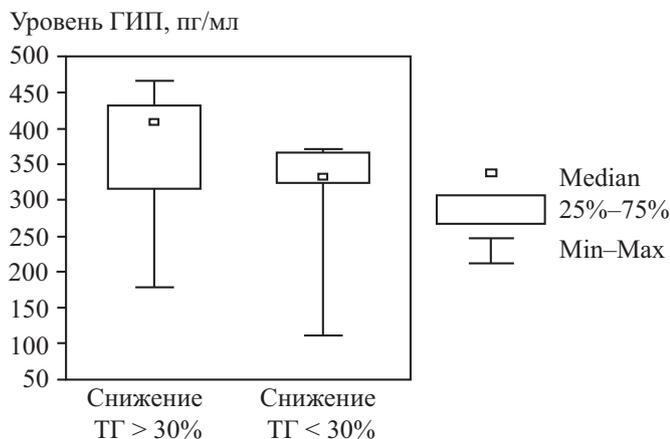


Рис. 3. Исходный уровень ГИП у пациентов с различным снижением уровня триглицеридов на фоне терапии.

Примечания: ГИП — глюкозозависимый инсулилотропный пептид; ТГ — триглицериды

лил проанализировать отдельно предикторы для лираглутида и эксенатида, но учитывая тот факт, что связь с исходным уровнем HbA1c сохранялась на протяжении всего нашего исследования вне зависимости от процента пациентов на той или иной терапии, этот предиктор является специфичным для всей группы aГПП-1.

Ранее мы отмечали более выраженный эффект в отношении снижения веса у пациентов с более высоким ИМТ, однако складывается впечатление, что этот предиктор работает только для пациентов с ИМТ > 35 кг/м² [14]. По сравнению с нашими предшествующими исследованиями на группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м², при расширении критериев включения до 30 кг/м² была утрачена отмеченная ранее зависимость степени снижения веса от исходной массы тела. Более значимое снижение уровня триглицеридов выявлено у пациентов с более высоким уровнем ГИП до терапии [15]. Этот результат оказался воспроизводим при расширении критериев включения. Кроме того, в настоящем исследовании выявлены различия в уровне лептина у респондеров (пациенты, снизившие вес на 5% и более) и нереспондеров (пациенты, снизившие вес менее 5% или не снизившие вес). Изменение взаимосвязей с уровнями гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм (лептин, ГПП-1, ГИП), вероятно, объясняется тем, что динамика уровня этих гормонов значительно взаимосвязана с массой тела. В еще одном нашем исследовании [16], как и в работах других авторов [17, 18], отмечено, что у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением без СД 2-го типа уровень ГПП-1 повышен, а уровень ГИП снижен, в то время как при СД 2-го типа на фоне ожирения [14 15, 18, 19], напротив, отмечается снижение ГПП-1 и повышение ГИП в тощаковом статусе. Соответственно, включение в группу пациентов с большей или меньшей степенью ожирения, равно как и с более или менее выраженной гипергликемией, оказывает влияние на характер взаимосвязи.

Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что, возможно, не позволило достигнуть статистической значимости для некоторых существенных параметров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052.

ЛИТЕРАТУРА

- Mann T., Tomiyama A.J., Westling E., Lew A.M., Samuels B., Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am. Psychol.* 2007;62(3):220–33. doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
- Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes. Rev.* 2010;11(7):531–47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
- Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., Purcell K., Shulkes A., Kriketos A., Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816.

Оригинальные исследования

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 9-е изд. М.: УП ПРИНТ; 2019.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey J.C., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2019;00:1–69.
6. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd. El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
7. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2019;7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14.
8. Федеральный регистр сахарного диабета, реализуемый ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ при технической поддержке ЗАО «Астон Консалтинг». Доступно на: <http://www.diaregistry.ru/>
9. Lipska K.J., Yao X., Herrin J., McCoy R.G., Ross J.S., Steinman M.A. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–75. doi: 10.2337/dc16-0985. Epub 2016 Sep 22.
10. Abd El Aziz, Kahle M., Meier J.J., Nauck M.A. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes. Obes. Metab.* 2017;19:216–27. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29.
11. Dushay J., Gao C., Gopalakrishnan G.S., Crawley M., Mitten E.K., Wilker E., et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):4–11. doi: 10.2337/dc11-0931. Epub 2011 Oct 31.
12. Esposito K., Mosca C., Brancario C., Chiodini P., Ceriello A., Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27(8):1519–28. doi: 10.1185/03007995.2011.590127. Epub 2011 Jun 13.
13. Carls G.S., Tuttle E., Tan R., Huynh J., Yee J., Edelman S.V. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of glp-1ra and dpp4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1469–478. doi: 10.2337/dc16-2725. Epub 2017 Aug 11.
14. Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(3):21–30.
15. Babenko A.Yu., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkova A.V., Shlyakhto E.V. et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J. Diab. Res.* 2019; Article ID 1365162, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
16. Матвеев Г.А., Алексеев Т.И., Бабенко А.Ю. и др. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. *Артериальная гипертензия.* 2019;6.
17. Ranganath L.R., Beety J.M., Morgan L.M., Wright J.W., Howland R., Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916–19.
18. Hussein M.S., Abushady M.M., Refaat S., Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide 1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch. Med. Res.* 2014;45(1):58–62. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.10.012. Epub 2013 Dec 7.
19. Faerch K., Torekov S.S., Vistisen D., Johansen N.B., Witte D.R., Jonsson A. et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–525. doi: 10.2337/db14-1751. Epub 2015 Feb 12.
3. Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., Purcell K., Shulkes A., Kriketos A., Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMoal1105816.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. eds. *Standarts of specialized diabetes care*. 9th edition. Moscow: UM-PRINT; 2019. (in Russian)
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey J.C., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *EHJ.* 2019;00:1–69.
6. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd. El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
7. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2019; 7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14.
8. Federal register of diabetes mellitus, implemented by the Federal State Budgetary Institution “Scientific Endocrinology Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation with technical support from “Aston Consulting”. Available at: <http://www.diaregistry.ru/> (in Russian)
9. Lipska K.J., Yao X., Herrin J., McCoy R.G., Ross J.S., Steinman M.A. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–75. doi: 10.2337/dc16-0985. Epub 2016 Sep 22.
10. Abd El Aziz, Kahle M. Meier J.J., Nauck M.A. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes. Obes. Metab.* 2017;19:216–27. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29.
11. Dushay J., Gao C., Gopalakrishnan G.S., Crawley M., Mitten E.K., Wilker E., et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):4–11. doi: 10.2337/dc11-0931. Epub 2011 Oct 31.
12. Esposito K., Mosca C., Brancario C., Chiodini P., Ceriello A., Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27(8):1519–28. doi: 10.1185/03007995.2011.590127. Epub 2011 Jun 13.
13. Carls G.S., Tuttle E., Tan R., Huynh J., Yee J., Edelman S.V. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1RA and DPP4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1469–478. doi: 10.2337/dc16-2725. Epub 2017 Aug 11.
14. Tikhonenko E.V., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018;15(3):21–30. (in Russian)
15. Babenko A.Yu., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkova A.V., Shlyakhto E.V. et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J. Diabetes Res.* 2019; Article ID 1365162, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
16. Matveev G.A., Alekseenko T.I., Derevitskii I.V., Kokina M.A., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Interrelations of components of a metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of metabolism of fatty tissue. *Arterialnaya hipertensiya.* 2019; 6 [in press]. (in Russian)
17. Ranganath L.R., Beety J.M., Morgan L.M., Wright J.W., Howland R., Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916–19.
18. Hussein M.S., Abushady M.M., Refaat S., Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide 1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch. Med. Res.* 2014;45(1):58–62. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.10.012. Epub 2013 Dec 7.
19. Faerch K., Torekov S.S., Vistisen D., Johansen N. B., Witte D.R., Jonsson A. et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–525. doi: 10.2337/db14-1751. Epub 2015 Feb 12.

REFERENCES

1. Mann T., Tomiyama A.J., Westling E., Lew A.M., Samuels B., Chatman J., Medicare’s search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am. Psychol.* 2007;62(3):220–33. doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
2. Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes. Rev.* 2010;11(7):531–47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.