



ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

© Е.В. Тихоненко, А.Ю. Бабенко*, Е.В. Шляхто

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является социально-значимым заболеванием, снижение потерь от которого относится к приоритетным направлениям в развитии современной медицины. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – одна из немногих групп антидиабетических препаратов, позволяющих снизить не только гликемию, но и вес при СД2. Учет предикторов ответа на терапию позволит с наиболее высокой вероятностью достигнуть целевых показателей при сохранении безопасности лечения, максимально оптимизировать рекомендации по назначению аГПП-1.

Цель. Оценить динамику метаболических параметров и выявить предикторы снижения гликемии, массы тела и других метаболических параметров на терапии аГПП-1 у больных СД2 с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м².

Методы. В исследовании приняли участие 33 пациента (10 мужчин, 23 женщины), которым было назначено лечение аГПП-1, запланирован период наблюдения в течение 24 нед. Досрочно прекратили участие 3 пациента. Соответственно, в окончательный анализ было включено 30 пациентов (10 мужчин, 20 женщин). Обследование состояло из опроса, физического осмотра с измерением антропометрических, клинических параметров, заполнения опросников, оценки уровня гормонов, участвующих в регуляции аппетита. Данные оценивались исходно и через 24 нед лечения.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$, исходно были выше ИМТ ($p=0,028$), ниже уровень ГПП-1 ($p=0,036$), более низкий уровень грелина после пробы со стандартным завтраком ($p=0,022$). Выявлена тенденция ($p=0,071$) к большему снижению ИМТ у пациентов с ограничительным типом пищевого поведения в сравнении с пациентами, имевшими смешанный тип. Более выраженное снижение гликемии отмечалось у пациентов, имевших более высокий уровень глюкозы плазмы натощак при включении ($p=0,001$). Динамика HbA_{1c} была лучше у пациентов с исходно более высоким ГПП-1 ($p=0,016$) и более высоким уровнем гликемии ($p=0,001$). Также у обследованных пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов, артериального давления к концу периода лечения.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии различных предикторов в отношении снижения веса, уровня гликемии и АД на терапии аГПП-1. Помимо метаболических параметров, уровень орексигенных и анорексигенных гормонов и психосоциальные особенности пациентов помогают оценить ожидаемый эффект от терапии аГПП-1. При идентификации предикторов следует отдельно изучать предикторы снижения веса и компенсации углеводного обмена. Идентификация предикторов ответа необходима для оптимизации показаний для назначения данной группы препаратов при СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, глюкагоноподобный пептид-1, грелин, пищевое поведение.

PREDICTORS OF EFFECTIVENESS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONIST THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

© Ekaterina V. Tikhonenko, Alina Y. Babenko*, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, St.Petersburg, Russia

Background: Type 2 diabetes mellitus (DM2), which mainly develops from visceral obesity, is a socially significant disease. Reduction of losses from DM2 is a priority in modern medicine development. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (aGLP-1) present one of few groups of antidiabetic drugs that allows to reduce not only glycemia, but also weight in DM2. Taking into account predictors of response to the therapy will allow to reach treatment targets with the highest probability, maintaining a safety of treatment, to optimize recommendations for administration of aGPP-1 as much as possible.

Aims: To assess dynamics of metabolic parameters, to identify predictors of reduction in blood glucose, body weight and other metabolic parameters on aGLP-1 therapy in patients with DM2 with body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m².

Materials and methods: The study involved 33 patients (10 men, 23 women), who had been treated with aGLP-1, the observation period for 24 weeks was planned. 3 patients terminated the participation before the appointed time (1 – due to pancreatitis development 2 – due to the lack of financial opportunity to purchase the drug). So, 30 patients (10 men, 20 women) were included in the final analysis. Examination consisted of the survey, physical examination with measurement of anthropometric, clinical parameters, filling questionnaires. Data were evaluated at baseline and after 24 weeks of treatment.



Results: The study found that patients who achieved weight loss $\geq 5\%$ initially had higher BMI ($p = 0.028$), lower GLP-1 ($p = 0.036$), had lower level of ghrelin after standard breakfast test ($p = 0.022$). There was trend ($p = 0.071$) to greater decrease in BMI in patients with restrictive type of eating behavior compared to patients who had a mixed type. More pronounced decrease in glycemia was noted in patients who had higher fasting plasma glucose level at inclusion ($p = 0.001$). Dynamics of HbA_{1c} was better in patients with initially higher GLP-1 ($p = 0.016$) and higher levels of glycemia ($p = 0.001$). Also, we revealed the statistically significant decrease in triglycerides level, blood pressure by end of the treatment period.

Conclusions: Results indicate the different predictors for reduction in weight, glycemia and blood pressure on aGLP-1 therapy. In addition to the metabolic parameters, level of orexigenic and anorexigenic hormones and psycho-social characteristics of patients help to estimate an expected effect of aGLP-1 therapy. When being identifying, the predictors of weight loss and the predictors of carbohydrate metabolism compensation should be studied separately. Identification of response predictors is necessary to optimize indications for this group of drugs administration in DM2.

KEYWORDS: diabetes type 2, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucagon-like peptide-1, ghrelin, food behavior.

ОБОСНОВАНИЕ

Висцеральное ожирение является ведущим фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и ассоциированных с ним других факторов кардиометаболического риска – дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ) и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ожирение является независимым фактором риска развития атеросклероза, и каждый килограмм лишнего веса увеличивает 10-летний риск развития коронарной болезни сердца (КБС) у мужчин на 3,1%, а у женщин на 5,7% независимо от других факторов риска [2]. У пациентов с уже имеющимся СД2 ожирение является фактором, ухудшающим возможность достижения компенсации углеводного обмена. В связи с этим снижение веса является важной задачей, решение которой позволит существенно улучшить метаболический контроль у пациентов с СД и снизить сердечно-сосудистый риск, многократно повышенный в этой группе.

Между тем лечение ожирения как в мире, так и в РФ является крайне малоэффективным. Основной проблемой является даже не снижение массы тела, добиться которого на фоне интенсивного изменения образа жизни удается у 47,3% тучных людей [3], а удержание достигнутого результата. По результатам анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представленного Mann и соавт. [4], примерно 2/3 пациентов, успешно снизивших вес при изменении образа жизни, в последующие 4–7 лет набирают больший вес, чем имели до вмешательства. Основные причины такого «рикошета» включают индукцию физиологического ответа на снижение веса с повышением продукции орексигенных гормонов и гиперактивность системы «еда-награда» у пациентов с ожирением. Не вызывает сомнений ключевая роль нарушения эффектов орексигенных (грелин) и анорексигенных (в том числе, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)) гормонов ЖКТ в дисрегуляции этой системы и развитии гиперфагии, характерной для пациентов с ожирением. Снижение массы тела при наличии СД2 представляет собой еще большие трудности, особенно если учесть способность многих антидиабетических препаратов вызывать прибавку веса.

В связи с этим в реализации подходов к снижению веса в настоящее время акцент переставлен на привлечение тех вариантов вмешательств, которые позволяют не только эффективно снизить вес, но и удержать достигнутый результат. Это становится возможным при исполь-

зовании препаратов, влияющих на центральные механизмы регуляции аппетита, меняя стереотипы пищевого поведения пациентов с ожирением, снижая активность системы «еда-награда» и корректируя защитный гормональный ответ жировой ткани на снижение веса. Такие эффекты, в частности, идентифицированы у агонистов рецепторов ГПП-1 (аГПП-1). Агонисты рецепторов ГПП-1 (эксендин-4) продемонстрировали уменьшение активности системы «еда-награда» как у животных в эксперименте, так и у людей после бариатрических вмешательств, сопровождающихся уменьшением продукции грелина и повышением продукции ГПП-1 (гастрошунтирование) [5]. Между тем роль используемых в клинической практике для лечения диабета аГПП-1 (эксенатид, лираглутид) в восстановлении нормального функционирования системы «еда-награда» мало изучена в настоящее время. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали способность препаратов данной группы с достаточно высокой эффективностью снижать не только уровень гликемии, но и массу тела у пациентов с СД2. По данным метаанализа Vilsboll T. и соавт., снижение массы тела составляет от 0,2 кг до 7,2 кг за 20 нед лечения агонистами ГПП-1 [6]. Однако снижение массы тела наблюдается только у части пациентов. Так, Dushay J. и соавт. в своей работе отметили, что 30% пациентов теряют $\geq 5\%$ массы тела, 39% больных – $< 5\%$, а 31% и вовсе ее набирают [7]. В ряде клинических исследований было показано, что терапия аГПП-1 приводит к снижению HbA_{1c} от 0,9% до 1,6% [8–13] у пациентов с СД2 и ожирением. Доля участников, достигших уровня HbA_{1c} $< 7\%$, в метаанализе Esposito K. и соавт составила 46% для эксенатида, 47% для лираглутида и 63% для эксенатида LAR (длительного действия) [13]. Таким образом, доля больных с хорошим эффектом в среднем не превышает 50–60%, что, с учетом высокой стоимости этих препаратов, требует идентификации предикторов ответа на лечение. При этом предикторы вес-снижающего и глюкозоснижающего эффекта могут различаться.

В качестве предикторов глюкозоснижающего эффекта по данным различных анализов отмечены исходно более высокий уровень гликемии, что вполне закономерно с учетом глюкозозависимого эффекта этих препаратов. Также глюкозоснижающий эффект более выражен, если аГПП-1 назначаются в монотерапии и в комбинации с метформином, по сравнению с комбинацией с препаратами сульфонилмочевины или инсулином [8, 9]. Отрицательными предикторами (худший ответ на терапию)

являются наличие антител к GAD, большая длительность диабета, большая длительность инсулинотерапии [10]. Одна из работ по изучению эксенатида продемонстрировала, что мужчины достигают лучшего гликемического контроля, чем женщины (38% против 27%; $p=0,03$). Однако в этом исследовании у мужчин продолжительность СД2 была меньше, чем у женщин (10 ± 7 лет по сравнению с 12 ± 8 лет; $p=0,037$), а соотношение пациентов на метформине и пациентов, получавших комбинированную терапию, было выше ($p=0,018$) [14–16].

По данным литературы, терапия агПП-1 (эксенатид 20 мкг и лираглутид 1,8 мг в сутки) более успешна относительно снижения массы тела у пациентов с исходно более высоким ИМТ [17, 18]. Также отмечено, что большая продолжительность СД является предиктором большей потери массы у больных, получающих эксенатид [18]. Роль изменения уровня орексигенных гормонов, в частности грелина, в предикции как снижения уровня гликемии, так и в снижении массы тела в настоящее время не установлена, но активно изучается. У пациентов с ожирением его концентрация ниже (составляет около 68%) в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу [19], что, вероятно, обусловлено адаптивной реакцией в ответ на положительный энергетический баланс. Уровень грелина в плазме натощак отрицательно коррелирует с ИМТ как у пациентов с СД, так и без него. В экспериментах с моделированием СД у мышей и в исследованиях на человеке как центральное, так и периферическое введение ГПП-1 или агПП-1 (эксендин-4) приводило к снижению уровня грелина [20, 21] через нейрональные механизмы с вовлечением гипоталамуса и периферической нервной системы [22, 23]. Попытка оценить исходный уровень и динамику грелина в качестве предиктора на лечение была предпринята в работе A.V. Crujeiras и соавт., изучавших пациентов с ожирением, получавших лечение диетой. Авторы отметили, что низкий уровень грелина как до лечения, так и через 8 нед терапии был связан с повышенным риском возврата потерянного веса у мужчин [24]. Недавние исследования показали, что ГПП-1 ингибирует аппетит частично путем регуляции количества растворимых рецепторов лептина [25]. Так, введение агПП-1 ингибировало увеличение растворимых рецепторов лептина, индуцированное снижением массы тела, тем самым сохраняя уровень свободного лептина и предотвращая набор массы тела, что было показано в работе E.W. Ijzerman и соавт. Введение 1,2 мг лираглутида в течение 1 года пациентам, предварительно потерявшим более 12% массы тела на фоне низкокалорийной диеты, позволило удерживать массу тела за счет уменьшения лептинорезистентности в отличие от группы плацебо [26]. Однако предикторная роль в отношении эффективности лечения уровня этих гормонов до вмешательства не установлена.

В настоящее время начинают изучать эффекты агонистов ГПП-1 при разных типах пищевого поведения. Данные голландских исследователей показывают, что пациенты с эмоциональным типом пищевого поведения менее чувствительны к центральным эффектам эксенатида [27]. В работе S.A. de Voer у 120 пациентов с СД2 и ИМТ >30 кг/м², завершивших 2-летнюю терапию агПП-1 (эксенатид 20 мкг или лираглутид 1,8 мг в сутки), изменение массы тела отличалось между группами пищевого

поведения: экстернальное пищевое поведение привело к наименьшему снижению (-3,1%), а ограничительное – к наибольшему (-10,3%) по сравнению с эмоциональным (-8,5%) и индифферентным (-9,6%) пищевым поведением ($p<0,001$) [28]. Согласно нашим результатам, пациенты с ограничительным типом пищевого поведения имели тенденцию к большему снижению массы тела по сравнению с больными с сочетанием двух или трех типов [29].

Помимо влияния на углеводный обмен и массу тела, агПП-1 оказывают эффект и на другие факторы сердечно-сосудистого риска, в частности – на артериальное давление (АД). Это было продемонстрировано в недавнем мета-анализе. Как эксенатид, так и лираглутид снижали систолическое АД (САД) и в меньшей степени диастолическое АД (ДАД) по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами (инсулином гларгин, глимепиридом, ситаглиптином) на 1–5 мм рт. ст. Было отмечено, что наиболее значимое снижение САД на терапии агПП-1 развивается в группах с более высоким исходным АД, и происходит это значительно раньше снижения массы тела [30]. Согласно нашим результатам, также отмечалось более значимое снижение АД у больных, получавших агПП-1 с большими степенями АГ, и отсутствовала корреляция между снижением массы тела и снижением АД [31]. Однако мы отметили значимое снижение и ДАД. Многочисленные крупные клинические исследования с различными агПП-1 показали тенденцию к благоприятной динамике в профиле липидов [32].

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования стало выявление предикторов ответа на терапию агПП-1 в отношении снижения уровня гликемии, массы тела и других метаболических параметров у пациентов с СД2 и ожирением.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

В исследовании включались пациенты, соответствующие следующим критериям.

- 1) Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом СД2, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.
- 2) Наличие ожирения с ИМТ ≥ 35 кг/м² и более.
- 3) Уровень HbA_{1c} $>7,5\%$.
- 4) Пациенты, получающие следующие комбинации сахароснижающей терапии: 1 – бигуаниды, 2 – бигуаниды+препараты сульфонилмочевины, 3 – бигуаниды+инсулин.
- 5) Стабильные дозы сахароснижающих, антигипертензивных, гиполипидемических препаратов в течение 3 мес до включения.

Критерии исключения были следующими.

- 1) Некомпенсированный гипотиреоз, эндогенный гиперкортицизм.
- 2) Наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса NYHA, неконтролируемая АГ, перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес).

- 3) Наличие печеночной недостаточности, хронической болезни почек 3Б–5 ст.
- 4) Психические заболевания (в том числе булимия).
- 5) Острые инфекционные заболевания.
- 6) Обострение хронических заболеваний.
- 7) Наличие противопоказаний к терапии агПП-1:
 - гиперчувствительность;
 - СД типа 1;
 - диабетический кетоацидоз;
 - панкреатит в анамнезе;
 - почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин);
 - тяжелые заболевания ЖКТ с сопутствующим гастропарезом.

В исследовании приняли участие 33 пациента (10 мужчин и 23 женщины), соответствующие критериям включения, которым было назначено лечение агПП-1, запланирован период наблюдения в течение 24 нед. Досрочно прекратили участие в исследовании 3 пациента (1 – из-за развития панкреатита – через 3 нед приема препарата, 2 – из-за отсутствия финансовой возможности приобретать препарат агПП-1 – прекратили прием примерно через 2 мес, на визит 12 нед не явились). Соответственно, в окончательный анализ было включено 30 пациентов (10 мужчин, 20 женщин).

Обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физикального осмотра с измерением антропометрических (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет ИМТ), клинических (АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания) параметров, заполнение опросников.

1. Расчет ИМТ проводился по формуле масса тела (кг) / рост (м²).
2. Измерение АД, пульса. Уровень АД определялся после 5-минутного отдыха, в положении больного сидя. АД измерялось 2 раза с интервалом в 5 минут, фиксировалось среднее значение.
3. Пациенты заполняли опросники для оценки характера питания (European Food Propensity Questionnaire), Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), визуальную аналоговую шкалу для регистрации ощущений аппетита VAS – Fasting state, шкалу тревоги и депрессии HADS.

Методы лабораторного обследования

1. Определение липидного спектра крови ферментным методом (Roche, Германия).
2. Определение уровня HbA_{1c} методом аффинной хроматографии (Bio-Rad, США).
3. Биохимические показатели (креатинин, мочевины в сыворотке), глюкоза в плазме, а также альбумин в моче пациентов были определены с использованием реактивов фирмы Roche, Швейцария и анализатора Cobas e411.
4. Гормоны, участвующие в регуляции аппетита и углеводного обмена: оценка иммуноферментным методом грелина (производитель BCM Diagnostics, США, тест-система RayBioTech (США)), ГПП-1 (производитель BCM Diagnostics, США, анализатор ARCHITECT I 1000SR компании Abbott (США)), С-пептида и инсу-

лина (производитель Roche, Швейцария, анализатор Cobas e411).

5. Сложные и расчетные методы лабораторного исследования:
 - 1) расчет индекса резистентности к инсулину с определением показателя HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, вычисляемый по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5;
 - 2) расчет функционального резерва β-клеток с определением показателя HOMA-β, вычисляемого по формуле: 20 × инсулин натощак (мкЕд/мл) / (глюкоза натощак (ммоль/л) – 3,5);
 - 3) оценка бета-клеточной функции в пробе со стандартным завтраком (для подготовки питательного раствора используется 190 мл чистой воды и 80 г смеси для энтерального питания Clinutren Optimum, определяется исходный уровень С-пептида и уровень через 2 ч после употребления смеси). О сохранной бета-клеточной функции свидетельствовало повышение уровня С-пептида через 2 ч на 50% и более. Также в пробе со стандартным завтраком натощак и через 2 ч после еды оценивался уровень грелина. Адекватным снижением уровня грелина после еды считалось снижение его уровня на 35% и более (согласно данным литературы [33]).

Референсные интервалы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 1.

Вышеперечисленные антропометрические показатели (рост, масса тела, расчет ИМТ, окружность талии), АД, глюкоза плазмы натощак, HbA_{1c}, липидный спектр, HOMA-IR, количество и дозы сахароснижающих и антигипертензивных препаратов, тип пищевого поведения по Голландскому опроснику DEBQ, уровень грелина, С-пептида, натощак и через 2 ч после стандартного завтрака оценивались исходно и через 24 нед лечения. Учитывая влияние на уровень грелина таких факторов, как продолжительность сна, фаза менструального цикла, температура воздуха, и на уровень обоих гормонов – гликемии, пациенты были предупреждены о необходимости спать не менее 7 ч, женщины репродуктивного возраста – приходиться на обследование в лютеиновую фазу менструального цикла, проба проводилась при нормогликемии натощак. Характеристика пациентов до начала лечения представлена в таблице 1.

Дизайн исследования

В процессе обследования оценивались 4 точки.

Визит отбора пациентов (визит 0) в исследование предполагал следующие мероприятия.

- 1) Исключение эндогенного гиперкортицизма, некомпенсированного гипотиреоза и других вторичных причин ожирения.
- 2) Проводились оценка соответствия пациентов критериям включения, подписание информированного согласия.
- 3) Давались рекомендации с целью стандартизации сахароснижающей, гиполипидемической, антигипертензивной терапии.

Через 3 мес после стандартизации терапии пациенты включались в исследование (визит 1) и начинали лечение препаратами агПП-1 (14 пациентов – эксенатид,

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов и референсные или целевые интервалы основных исследуемых показателей

Параметр	Пациенты, получавшие терапию агПП-1, n=30 (Me [25;75])	Референсные интервалы или целевые показатели (где применимо)
Возраст, годы	58 [53;65]	нп
Масса тела, кг	112,4 [105,9;147]	нп
ИМТ, кг/м ²	40,6 [36,7;50,7]	<30
ОТ, см	122 [117;146,8]	<84 для женщин, <90 для мужчин
САД, мм рт.ст.	135 [120,2;150]	<140
ДАД, мм рт.ст.	80 [78;95,8]	<85
ОХС, ммоль/л	4,6 [3,9;5,9]	3,5–4,5
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8;1,3]	>1 для мужчин, >1,2 для женщин
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0;3,8]	менее 1,8
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,5;3,8]	менее 1,7
Грелин натощак, пг/мл	3,0 [2,5;17,6]	8,502–16,6
Грелин через 120 минут после пробы, пг/мл	4,0 [2,4;9,6]	нп (в норме подавление более 35% от исходного)
ГПП-1 натощак, нг/мл	0,13 [0,08;0,18]	0,2–10
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,1 [7,4;10,47]	3,3–6,1
HbA _{1c} , %	8,65 [8,23;10,35]	<6 %
С-пептид натощак, нг/мл	2,44 [1,87;4,58]	0,78–1,89
С-пептид через 120 мин после пробы, нг/мл	4,35 [3,55;7,06]	в норме прирост более 50% от исходного
НОМА-IR	5,86 [4,31;9,74]	<2,77
НОМА-β	35,74 [25,98;69,44]	>71,5<180%

Примечание: нп – не применимо; агПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; p – значимость различий между группами.

16 пациентов – лираглутид). Препараты титровались по стандартной схеме с достижением максимальной дозы у всех пациентов. Повторная оценка состояния проводилась через 12 нед (визит 2) и 24 нед от начала лечения (визит 3).

График оценки показателей представлен в таблице 2.

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences) и программы Statistica v.7.0. Описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых переменных. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся по Спирмену. Сравнение между различными группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного

анализа (ANOVA) с применением апостериорного критерия Стьюдента–Ньюмена–Келса. Для сравнения номинальных переменных использовался хи-квадрат (точный критерий Фишера). Различия считались значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ половозрастных, антропометрических, гормональных параметров, типов пищевого поведения, которые предположительно могли выступать в качестве предикторов: снижения HbA_{1c} на 1% и более, снижения массы тела $\geq 5\%$ от исходной, динамики АД и липидов.

К концу периода терапии (24 нед) было получено снижение ИМТ на 3,2 кг/м², $p=0,003$, окружности талии на 6 см, $p=0,001$, улучшение параметров углеводного обмена (снижение HbA_{1c} на 1,1%, $p=0,001$, и глюкозы плазмы натощак на 2,7 ммоль/л, $p=0,011$), снижение систолического АД на 5 мм рт.ст., $p=0,036$. При анализе динамики липидных показателей обнаружено значимое снижение триглицеридов на 0,5 ммоль/л, $p=0,006$, нормализация индекса НОМА-IR отмечена у 18,2% пациентов (табл. 3).

Таблица 2. Протокол обследования пациентов

Показатель	Скрининг	1-й визит	2-й визит (12 нед)	3-й визит (24 нед)
Антропометрические показатели	+	+	+	+
Анкетирование		+	+	+
Грелин натощак		+		+
Грелин после еды (проба со станд. завтраком)		+		+
ГПП-1		+		+
Тиреотропный гормон	+			
НОМА-IR и НОМА-β		+	+	+
С-пептид натощак и в пробе со станд. завтраком		+		+
Липидный спектр		+		+
HbA _{1c}		+	+	+
Обзор сопутствующей терапии	+	+	+	+

Таблица 3. Динамика антропометрических, метаболических параметров, инсулинорезистентности, гормонов, регулирующих аппетит, АД через 24 нед исследования

	До начала терапии агПП-1	Через 24 нед терапии агПП-1	p
Масса тела, кг	112,4 [105,9;147]	108,2 [99; 129,3]	0,000
ИМТ, кг/м ²	40,6 [36,7;50,7]	37,4 [34,9; 46,6]	0,003
ОТ, см	122 [117;146,8]	116 [113; 133]	0,001
Гликемия натощак, ммоль/л	9,1 [7,4;10,5]	6,4 [6,0;8,4]	0,011
HbA _{1c} , %	8,6 [8,2;10,3]	7,5 [6,0; 8,5]	0,001
НОМА-IR	5,9 [3,1; 9,0]	3,9 [2,6; 5,7]	0,021
ОХС, ммоль/л	4,6 [3,9;5,9]	4,4 [4,0; 4,8]	0,156
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8;1,3]	1,1 [0,9; 1,4]	0,173
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0;3,8]	2,4 [1,8; 2,9]	0,256
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,5;3,8]	1,7 [1,4; 3,5]	0,006
Грелин натощак, пг/мл	3,0 [2,5;17,6]	4,0 [2,0; 6,3]	0,779
Грелин через 120 минут после пробы, пг/мл	4,0 [2,4;9,6]	19,5 [3,0; 36,2]	0,036
ГПП-1 натощак, нг/мл	0,13 [0,08;0,18]	0,12 [0,06; 0,19]	0,838
САД, мм рт.ст.	135 [120,2;150]	130 [120; 135]	0,036
ДАД, мм рт.ст.	80 [78;95,8]	80 [76;80]	0,037

Примечание: агПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа. Данные предоставлены в виде медианы и интерквартильного интервала

Выявление предикторов снижения массы тела и улучшения гликемического контроля во время терапии агПП-1

При анализе связи различных параметров с эффективным снижением массы тела установлено, что у пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$ (респондеры), был исходно выше ИМТ 42,0 [38,9;50,6] кг/м², нежели у недостигших (нереспондеры) – 36,4 кг/м² [35,3; 42,5], $p=0,028$ (рис. 1).

Уровень ГПП-1 до лечения был ниже в группе респондеров (0,12 нг/мл [0,06;0,14] по сравнению с нереспондерами (0,22 [0,19; 0,24], $p=0,036$) (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа зафиксировано, что процент потери лишней массы тела был больше у лиц с более низким уровнем грелина по-

сле пробы со стандартным завтраком до начала лечения (3,3 пг/мл [2,0;4,0] у ответивших, 10,4 пг/мл [4,0;16,8] у неответивших, $p=0,01$) ($r=-0,7$, $p=0,022$) (рис. 3).

Выявлена тенденция ($p=0,071$) к большему снижению ИМТ у пациентов с ограничительным типом пищевого поведения (на 3,7 кг/м²) в сравнении с пациентами, имевшими смешанный тип (сочетание нескольких типов пищевого поведения (2 или 3 из изученных)) (на 2,7 кг/м²) (рис. 4). Пациентов с изолированным эмоциогенным типом пищевого поведения среди обследованных пациентов не было.

По остальным параметрам группы статистически не отличались друг от друга ($p>0,05$).

При анализе связи различных параметров с эффективным снижением гликемии установлено, что у паци-

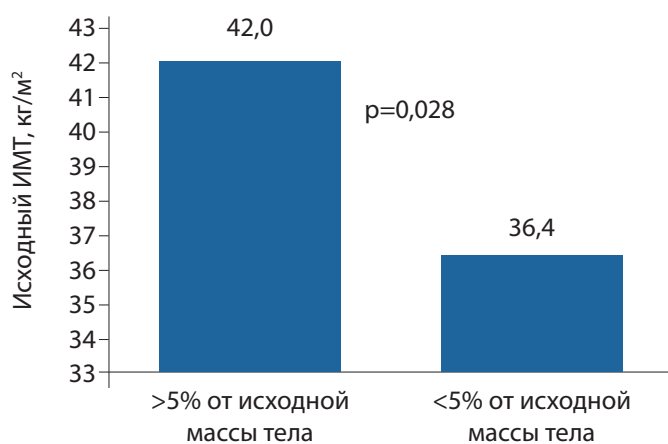


Рис. 1. Связь исходного ИМТ с потерей веса на лечении агПП-1.

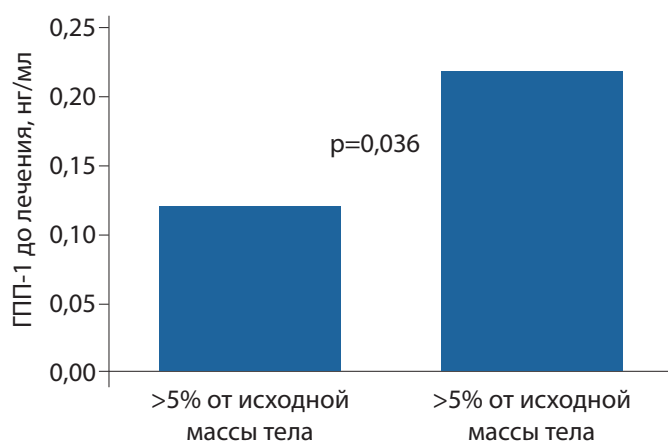


Рис. 2. Связь исходного ГПП-1 с потерей веса на лечении агПП-1.

ентов, имевших более высокий уровень глюкозы плазмы натощак при включении, отмечалось более выраженное ее снижение через 24 нед терапии ($r = 0,7$, $p = 0,001$). Динамика гликированного гемоглобина была лучше у пациентов с исходно более высоким ГПП-1 ($r = 0,7$, $p = 0,016$) и более высоким уровнем гликемии ($r = 0,7$, $p = 0,001$). Существенной связи с резервом функции бета-клеток выявлено не было, однако в обследованной группе не было пациентов с его снижением ниже нормы.

Уровень САД и ДАД к концу исследования статистически значимо снизился (табл. 4). При оценке динамики АД в группах с АГ 1 и 2 ст. отмечено, что более значимое снижение ДАД было получено в группе с исходно более высокими значениями АД ($p = 0,025$), по уровню САД отмечалась лишь тенденция к более значимому снижению АД ($p = 0,2$).

Также у обследованных пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов (ТГ) к концу периода лечения. Имелась тенденция, не достигшая статистической значимости, к наличию связи между динамикой уровня ТГ и исходным уровнем ТГ ($p = 0,087$, $r = 0,404$). Существенных связей между динамикой уровня ТГ и динамикой ОТ, НОМА-IR, массы тела и ИМТ ($p > 0,05$) не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о наличии различных предикторов в отношении снижения веса, уровня гликемии и АД на терапии агПП-1. Полученные данные указывают на то, что вес-снижающий эффект агПП-1 зависит от исходной массы тела, уровня ГПП-1

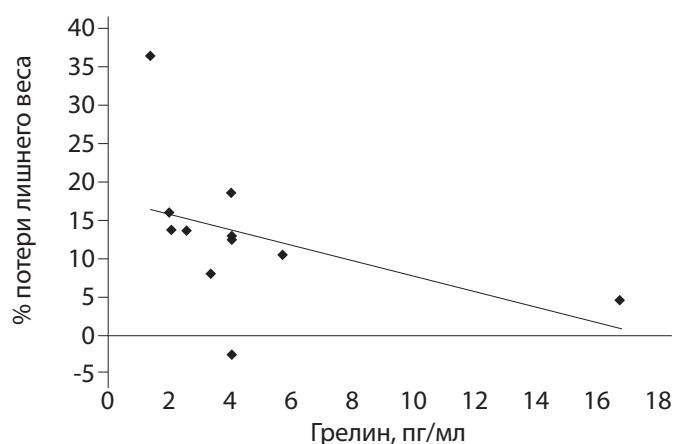


Рис. 3. Связь постпищевое уровня грелина с потерей веса на лечении агПП-1.

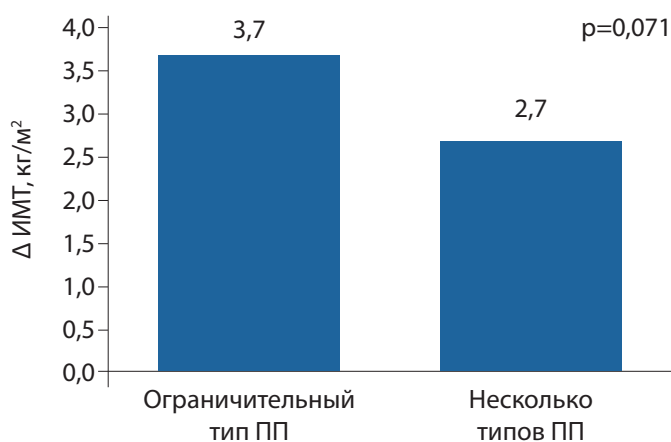


Рис. 4. Связь типа пищевого поведения с потерей веса на лечении агПП-1.

и от чувствительности к грелину. Пациенты, у которых до начала лечения отмечались более низкий уровень ГПП-1 и лучшая чувствительность к грелину (адекватное снижение его уровня после стандартного завтрака), имели лучшую динамику веса. Адекватное снижение уровня грелина в постпищевом статусе, вероятно, свидетельствует о сохранении нормальных механизмов центральной регуляции аппетита. Соответственно, пациенты с более сохранным чувством голода/насыщения лучше отвечают на терапию агПП-1. В нашем исследовании имелась лишь тенденция к наилучшему ответу у пациентов с ограничительным типом пищевого поведения. В то же время, по данным литературы, отмечался плохой ответ в отношении снижения веса у пациентов с экстернальным типом пищевого поведения [27, 28], что перекликается и с нашими более ранними результатами [29]. Тот факт, что различия в нашем исследовании не достигли статистической значимости, может быть объяснен малым количеством пациентов с экстернальным типом пищевого поведения в обследованной группе. Выявленная нами связь более низкого уровня ГПП-1 с хорошим эффектом объясняет ранее продемонстрированную в работах других исследователей связь хорошего вес-снижающего эффекта с большей длительностью заболевания [10]. По мере увеличения длительности СД2 нарастает выраженность дефицита ГПП-1, замещение эффектов которого при терапии агПП-1 обеспечивает ее более высокую эффективность. В то же время глюкозоснижающий эффект агПП-1, напротив, ухудшается при большой длительности СД2, что связывают со снижением количества и функции β -клеток. Так, в исследовании Jones и соавт. отмечено, что уро-

вень С-пептида $\leq 0,25$ нмоль/л был предиктором плохого глюкозоснижающего эффекта агПП-1 [10]. Оценить данный эффект в нашем исследовании не получилось, так как у включенных пациентов уровень С-пептида был выше этого значения и по пробе со стандартным завтраком не выявлено пациентов с низким β -клеточным резервом. В нашей группе глюкозоснижающий эффект агПП-1 зависел от исходного уровня гликемии – пациенты с наибольшим уровнем гликемии имели наибольшее снижение ее уровня и от уровня ГПП-1.

В целом складывается впечатление о наличии обратной связи между исходным уровнем и полученным эффектом – практически по всем изученным эффектам отмечена зависимость или хотя бы тенденция к более выраженной позитивной динамике на терапии агПП-1 при более высоком исходном уровне (ИМТ, уровня глюкозы, HbA_{1c} , АД, ТГ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При идентификации предикторов следует отдельно изучать предикторы динамики разных метаболических

параметров, так как полученные результаты свидетельствуют о наличии различных предикторов в отношении снижения веса, уровня гликемии и АД на терапии агПП-1. Помимо метаболических параметров, уровень орексигенных и анорексигенных гормонов и психосоциальные особенности пациентов помогают оценить ожидаемый эффект от терапии агПП-1. Идентификация предикторов ответа необходима для оптимизации показаний для назначения данной группы препаратов при СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках реализации научного проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение № 17-75-30052).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с написанием рукописи.

Участие авторов. Бабенко А.Ю. – разработка дизайна, анализ литературы, написание текста; Тихоненко Е.В. – участие в разработке дизайна, формирование базы данных, статистический анализ, набор материала, анализ и интерпретация результатов; Шляхто Е.В. – участие в разработке дизайна исследования, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-486. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015 Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
- Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A Two-Year Randomized Trial of Obesity Treatment in Primary Care Practice. *N Engl J Med.* 2011;365:1969-1979. doi: 10.1056/NEJMoa1109220
- Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, et al. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol.* 2007;62:220-233. doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220
- Davis JF, Schurdak JD, Magrisso JJ, et al. Gastric bypass surgery attenuates ethanol consumption in ethanol-preferring rats. *Biol Psychiatry.* 2012;72(5):354-360. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.035
- Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal.* 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771
- Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, 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
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-1100. doi: 10.2337/diacare.28.5.1092
- Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(5):1301-1310. doi: 10.1210/jc.2010-2081
- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(2):250-257. doi: 10.2337/dc15-0258
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2014;2(4):289-297. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159-2167. doi: 10.2337/dc13-2760
- Esposito K, Mosca C, Brancario C, et al. 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):1519-1528. doi: 10.1185/03007995.2011.590127
- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628-2635. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2628>
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28:1083-1091
- Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2013;6:123-129. doi: 10.2147/DMSO.S42729
- de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, et al. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2016;38(1):144-151. doi: 10.1007/s11096-015-0219-8
- Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, et al. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimized insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):955-958. doi: 10.2337/dc11-1434
- Mathus-Vliegen EM, de Groot GH. Fasting and meal-induced CCK and PP secretion following intragastric balloon treatment for obesity. *Obesity Surgery.* 2013;23(5):622-633. doi: 10.1007/s11695-012-0834-6
- Hagemann D, Holst JJ, Gethmann A, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion. *Regulatory peptides.* 2007;143(1-3):64-68. doi: 10.1016/j.regpep.2007.03.002
- Hong X, Zhang H, Liang H, et al. Exendin-4 decreases ghrelin levels through mTOR signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;437:201-212. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.039
- Pérez-Tilve D, González-Matías L, Alvarez-Crespo M, et al. Exendin-4 potentially decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes.* 2007;56(1):143-151. doi: 10.2337/db05-0996
- Dalvi PS, Nazarians-Armavil A, Purser MJ, Belsham DD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, regulates feeding-associated neuropeptides in hypothalamic neurons in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 2012;153(5):2208-2222. doi: 10.1210/en.2011-1795

24. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5037-5044. doi: 10.1210/jc.2009-2566
25. Clemmensen C, Chabenne J, Finan B, et al. GLP-1/glucagon co-agonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet. *Diabetes.* 2014;63:1422-1427. doi: 10.2337/db13-1609
26. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes.* 2015;39(5):834-841. doi: 10.1038/ijo.2014.177.
27. van Bloemendaal L, Veltman DJ, ten Kulve JS, et al. Emotional eating is associated with increased brain responses to food-cues and reduced sensitivity to GLP-1 receptor activation. *Obesity.* 2015;23(10):2075-2082. doi: 10.1002/oby.21200.
28. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, et al. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *Int J Clin Pharmacy.* 2016;38(1):144-151. doi: 10.1007/s11096-015-0219-8.
29. Melnikova EV, Kravchuk EN, Neymark AE, Babenko AY. The effect of intra-gastric balloon and GLP-1 receptor agonist therapy on glucose metabolism and weight loss according to eating behaviour. 3rd World Congress On Interventional Therapies For Type 2 Diabetes Diabetes & 2 Diabetes Surgery Summit (DSS-II); 2015 September 28-30; London, UK.
30. Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(8):737-749. doi: 10.1111/dom.12085.
31. Мельникова Е.В., Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е. Влияние баллонирования желудка и терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на артериальную гипертензию и другие компоненты метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):160-168. [Melnikova EV, Babenko AY, Neymark AE. The impact of intragastric balloon and therapy by glucagon-like peptide-1 receptor agonist on arterial hypertension and other components of metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2016;22(2):160-168. (In Russ.)] doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-160-168
32. Kang YM, Jung CH. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Endocrinol Metab.* 2016;31(2):258-274. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.258.
33. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240-244; doi: 10.1210/jc.87.1.240

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., [Alina Y. Babenko, Sc.D.]; адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, St. Petersburg, 197341, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Тихоненко Екатерина Вячеславовна, аспирант [Ekaterina V. Tikhonenko, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-3218>; eLibrary SPIN:1910-5991; e-mail: evtr06@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН [Evgeny V. Shlyakhto, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — No. 4 — С. 22-30. doi: 10.14341/OMET9584

TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonenko EV, Babenko AY, Shlyakhto EV. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism.* 2018;15(4): 22-30. doi: 10.14341/OMET9584