

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-82-90>

Прямое сравнение эффектов лираглутида и дулаглутида на динамику шкал и маркеров печеночного фиброза

Мартьянова М. В., Лаевская М. Ю., Мелтонян А. Р., Бреговский В. Б., Бабенко А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Для цитирования: Мартьянова М. В., Лаевская М. Ю., Мелтонян А. Р., Бреговский В. Б., Бабенко А. Ю. Прямое сравнение эффектов лираглутида и дулаглутида на динамику шкал и маркеров печеночного фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 82–90. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-82-90

✉ Для переписки:

Бабенко Алина Юрьевна
alina_babenko@mail.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., заведующий НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ ЦПМ, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, главный научный сотрудник Научно-Исследовательской Лабораторией диабетологии Института эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории
Лаевская Мария Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-Исследовательской Лаборатории диабетологии Института эндокринологии, доцент кафедры эндокринологии Института медицинского образования
Мартьянова Мария Владимировна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории
Бреговский Вадим Борисович, д.м.н., врач-подиатр СПб Территориального диабетологического центра, СПб ГБУЗ ГКДЦ №1
Мелтонян Ася Робертовна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог

Резюме

Цель работы. Сравнение эффектов лираглутида и дулаглутида на динамику шкал и маркеров печеночного фиброза.

Материалы и методы. 35 пациентов с НАЖБП были включены в исследование и получали лираглутид в дозе 1,8 мг или дулаглутид в дозе 1,5 мг один раз в день в течение 6 месяцев.

Результаты. Масса тела и гликированный гемоглобин (HbA1C) значимо и сопоставимо снизились через 6 месяцев лечения в обеих группах. Только в группе лираглутида отмечено значимое снижение уровня инсулина и гликемии натощак. Сывороточный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) снизился только в группе дулаглутида. Снижение уровня АСТ в группе дулаглутида составило с $31,9 \pm 26,8$ до $30,8 \pm 10,6$ Ед/л ($p=0,04$). Динамика риска фиброза достигла статистической значимости лишь при оценке по шкале FIB-4 в группе лираглутида при сравнении исходных значений и значений через 6 месяцев лечения — $1,18 \pm 0,51$ и $0,97 \pm 0,40$, соответственно ($p=0,022$). В группе дулаглутида так же отмечалась незначимая положительная динамика $1,31 \pm 0,53$ и $1,11 \pm 0,23$ ($p=0,865$).

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало положительные эффекты лираглутида и дулаглутида на метаболические параметры и преимущество лираглутида по влиянию на динамику риска фиброза, оцененного по шкале FIB-4. В нашем исследовании не получено динамики по маркерам фиброза через 6 месяцев лечения ни в одной из групп. Для однозначного подтверждения преимуществ лираглутида в лечении пациентов с НАЖБП необходимы рандомизированные проспективные сравнительные исследования различных арГПП1 на больших выборках пациентов с различными стадиями НАЖБП.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2 типа; агонисты рецепторов глюкагоно подобного пептида-1; ожирение; галектин-3; маркеры фиброза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-82-90>

Direct comparison of the effects of liraglutide and dulaglutide on the dynamics of scales and markers of hepatic fibrosis

M. V. Martianova, M. Yu. Laevskaya, A. R. Meltonian, V. B. Bregovskiy, A. Yu. Babenko
Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova street, St. Petersburg, 197341, Russia

For citation: Martianova M. V., Laevskaya M. Yu., Meltonian A. R., Bregovskiy V. B., Babenko A. Yu. Direct comparison of the effects of liraglutide and dulaglutide on the dynamics of scales and markers of hepatic fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 82–90. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-82-90

Alina Yu. Babenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Endocrinology Department of the Institute of Medical Education, Leading Researcher, Head of Diabetology of the Institute of Endocrinology; ORCID:0000-0002-0559-697X

✉ *Corresponding author:*

Alina Yu. Babenko
alina_babenko@mail.ru

Mariia Yu. Laevskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Endocrinology Department of the Institute of Medical Education, Senior Researcher at the Research Laboratory of Diabetology of the Institute of Endocrinology; ORCID:0000-0003-0837-8385

Mariia V. Martianova, postgraduate of endocrinology department, MD, doctor endocrinologist; ORCID:0000-0002-1414-0034

Vadim B. Bregovskiy, Dr. of Sci. (Med), Doctor podiatrist Saint-Petersburg City Diabetes Centre; ORCID ID:0000-0002-5285-8303

Asia R. Meltonian, postgraduate of endocrinology department, MD, doctor endocrinologist; ORCID ID:0000-0002-5149-4667

Summary

Objective. Comparison of the effects of liraglutide and dulaglutide on the dynamics of scales and markers of hepatic fibrosis.

Materials and methods. 35 patients with NAFLD were included in the study and received liraglutide 1.8 mg or dulaglutide 1.5 mg once daily for 6 months.

Results. Body weight and glycated hemoglobin (HbA1C) decreased significantly and comparable after 6 months of treatment in both groups. Serum aspartate aminotransferase (AST) levels decreased only in the dulaglutide group. The decrease in the AST level in the dulaglutide group was from 31.9 ± 26.8 to 30.8 ± 10.6 U / L ($p = 0.04$). The dynamics of the risk of fibrosis reached statistical significance only when assessed on the FIB-4 scale in the liraglutide group when comparing the baseline values and values after 6 months of treatment — 1.18 ± 0.51 and 0.97 ± 0.40 , respectively ($p = 0.022$). In the dulaglutide group, there was also an insignificant positive dynamics of 1.31 ± 0.53 and 1.11 ± 0.23 ($p = 0.865$), which can be explained by the minimal severity of changes at baseline.

Conclusions. The study demonstrated comparable effects of liraglutide and dulaglutide on metabolic parameters and, at the same time, the advantage of liraglutide in influencing the dynamics of the risk of fibrosis, assessed on the FIB-4 scale. To unequivocally confirm the benefits of liraglutide in the treatment of patients with NAFLD, randomized prospective comparative studies of various aGPP1 on large samples of patients with different stages of NAFLD are needed.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; obesity; galectin-3; fibrosis markers

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Ведение

Метаболическое поражение печени, главным образом по типу неалкогольной жировой болезни (НАЖБП), является одним из основных компонентов метаболического синдрома и по данным о средней распространенности во взрослой популяции во всех странах мира составляет приблизительно 25%, в Российской Федерации – 37,1%. У пациентов с СД2 и ожирением НАЖБП стадии стеатогепатоза выявляют у 70–80% (при 20–40% в популяции), а стеатогепатит у 12–40% (в популяции 3–5%) [1–5].

НАЖБП занимает ключевое место в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2), так как

депонирование липидов в печени ассоциировано с развитием её инсулинрезистентности, повышением продукции фетуина А и через эффекты фетуина и адипокинов вовлечена в нарушение секреции инсулина. Имеется ряд исследований, продемонстрировавших, что при уменьшении депонирования жира в печени может сформироваться ремиссия СД2. Следовательно, раннее распознавание НАЖБП, идентификация неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и оценка выраженности фиброза у людей с СД2 имеют решающее значение [6, 7]. Оценка влияния антидиабетических препаратов

(АДП) на фиброз важна для идентификации препаратов, способных снизить риск перехода НАСГ в прецирротическую стадию. Необходимо так же отметить, что НАЖБП и особенно НАСГ значительно увеличивают сердечно-сосудистый риск: НАСГ в 5 раз увеличивает смертность от болезней сердца и сосудов. Согласно метаанализу Mafood Haddad T. и соавт. (2017) НАЖБП является фактором риска развития сердечно – сосудистых заболеваний, включая ИБС, ишемический инсульт, другие атеросклеротические болезни [8]. Это делает оценку влияния АДП на НАЖБП еще более актуальной.

В настоящее время в текущих рекомендациях по терапии СД2 с позиций приоритетности выбора по коморбидным состояниям отсутствуют рекомендации по выбору лечения у пациентов с НАЖБП [8–10]. Между тем, данные литературы [12] и наших предшествующих исследований [13] продемонстрировали способность редуцировать проявления НАЖБП у трех групп АДП – тиазолидиндионы (пиоглитазон) [14], агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) [15], и ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 (иНГКТ2) [16], при этом отсутствуют четкие данные о том, какой препарат на какой стадии НАЖБП обладает максимальными преимуществами. Экспериментальные исследования показали, что арГПП1 обеспечивают позитивные эффекты на течение НАЖБП сразу через несколько патогенетических механизмов: повышают утилизацию жирных кислот в гепатоцитах путем в-окисления и экспорта липидов [17] и чувствительность печени к инсулину [18, 19], минимизируют стресс эндоплазматического ретикулаума [20], модулируют микробиоту кишечника [21]. В клинических исследованиях лираглутид

демонстрирует снижение массы тела, количества жира в печени [22] и улучшение гистологии печени [23] у лиц с НАЖБП.

В ретроспективном анализе (AWARD) дулаглутид значительно снижал массу тела и уровень печеночных ферментов, особенно у лиц с НАЖБП [24]. Еще одно исследование (D-LIFT) демонстрирует снижение содержания жира в печени на фоне применения дулаглутида [25]. Таким образом, оба представителя класса арГПП1 в той или иной степени продемонстрировали свое влияние на течение НАЖБП, однако прямого сравнения между этими препаратами не проводилось. Имеющиеся исследования демонстрируют значимые позитивные эффекты обоих препаратов на содержание жира в печени, чувствительность к инсулину, концентрацию холестерина ЛПВП, триглицеридов и холестерина ЛПНП, НВА1с, динамику биомаркеров, отражающих воспаление и фиброз печени. Для изучения последнего в настоящее время широко используются отдельные биомаркеры, включая АЛТ, АСТ, Pro-C3, уровень фетуина А и коллагена 4 типа, так и специально разработанные расчетные шкалы. Эти шкалы позволяют дополнительно оценить риск развития НАСГ или стадию фиброза у пациентов с подтвержденным стеатозом. Наиболее точными из них у пациентов с СД2 признаны ELF, Fib-4, NFS. Они более доступны и удобны, чем биопсии печени, которая имеет такой минус, как инвазивность [26]. В связи с этим, целью нашего исследования стало сопоставление эффектов лираглутида и дулаглутида на динамику уровня маркеров фиброза и числа баллов по шкалам фиброза в однородной выборке пациентов с СД2 и минимальными проявлениями НАЖБП.

Методы

Критерии соответствия

Были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа и ожирением, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.
2. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,0–10,0%.

Критерии невключения:

1. Наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (ХСН III–IV ф.кл NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия, перенесенные ИМ и ОНМК в течение последних 6 месяцев), заболеваний печени другой этиологии и печеночная недостаточность, ХБП 3Б – 5 ст, психических заболеваний, острых/хронических инфекционных заболеваний, обострений хронических заболеваний, онкологические заболевания.
2. Наличие противопоказаний к терапии аГПП-1: гиперчувствительность; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз; панкреатит в анамнезе; почечная недостаточность тяжелой сте-

3. Пациенты, получающие следующие комбинации препаратов: 1 - бигуаниды, 2- бигуаниды+препараты сульфонилмочевины, 3 – бигуаниды+инсулин.
4. Стабильные дозы сахароснижающих, антигипертензивных, гиполипидемических препаратов в течение 3-х месяцев до включения.

- пени (С1 креатинина <30 мл/мин); тяжелые заболевания ЖКТ с сопутствующим гастропарезом;
3. Среднее потребление алкоголя для мужчин > 210 г/нед, для женщин > 140 г/нед в последние 5 лет.

Обследование 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, ЧСС) параметров.

Было проведено неинтервенционное ретроспективное когортное исследование, из пациентов, принимавших участие в исследовании по гранту РФФ

Название	Формула	Оценка
NFS (NAFLD fibrosis score)	$-1.675 + (0.037 \times \text{возраст}) + (0.094 \times \text{ИМТ}) + (1.13 \times \text{глюкоза натощак}) + (0.99 \times \text{АСТ/АЛТ}) - (0.013 \times \text{количество тромбоцитов}) - (0.66 \times \text{альбумин (г/дл)})$ NAFLD fibrosis score Online calculator [26]	$< -1.455 = \text{F0-F2}$; $-1.455 - 0.675 = \text{неопределенный показатель}$ $> 0.675 = \text{свидетельствует о наличии фиброза (F3-F4)}$
FIB 4	$(\text{Возраст} \times \text{АСТ}) / (\text{Тромбоциты} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$	$< 1.30 = \text{F0-F1}$, $> 2.67 = \text{F3-F4}$

Таблица 1.
Расчетные шкалы для оценки выраженности фиброза

Table 1.
Calculated scales for assessing the severity of fibrosis

Исследуемые параметры группа арГПП1	Пациенты, группа Лираглутид, n =19	Пациенты, группа Дулаглутид, n =16	Референсные или целевые интервалы где применимо	p
Возраст, лет	56,97 ± 9,88	53,52 ± 11,22	NA	0,625
Масса тела, кг	115,99 ± 30,47	120,22 ± 28,68	NA	0,588
ИМТ, кг/м ²	40,46 ± 8,38	42,23 ± 10,7	< 25	0,467
ОТ, см	131,26 ± 17,5	123,5 ± 18,8		0,155
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,49 ± 2,25	8,83 ± 2,83	3,3–6,1	0,619
НbA1c%	7,99 ± 1,39	8,57 ± 1,78	4,0–6,0	0,159
Инсулин натощак, пмоль/л	176,85 ± 129,75	216,2 ± 184,02	17,8–173,0	0,368
НОМА-IR	9,56 ± 9,07	11,4 ± 9,67	< 2,77	0,536
НОМА-B	114,97 ± 90,36	150,97 ± 147,13	>100	0,319
ОХС, ммоль/л	5,13 ± 1,3	4,79 ± 1,28	< 4,5	0,079
ЛПВП, Ммоль/л	1,03 ± 0,33	1,38 ± 0,51		0,052
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 1,13	2,55 ± 1,0	< 1,8	0,069
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 1,8	1,88 ± 0,82	< 1,7	0,078
САД, мм рт. ст.	134,07 ± 16,31	131,47 ± 12,39	< 140	0,510
ДАД, мм рт. ст.	82,14 ± 9,4	84,26 ± 13,92	< 85	0,472
Альбумин, г/л	45,28 ± 4,39	47,81 ± 4,30	34,00–48,00	0,354

Таблица 2.
Исходные характеристики пациентов с СД2 и ожирением, включенных в исследование

Примечание:
ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; НbA1c – гликированный гемоглобин; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Table 2.
Baseline characteristics of patients with T2DM and obesity included in the study

17–75–30052: Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечнососудистых рисков, были отобраны пациенты, соответствующие критериям включения/невключения и из них были сформированы две группы: 1) группа 1–19 пациентов получающих лираглутид и 2) группа 2–16 пациентов, получающих дулаглутид.

Методы лабораторного обследования включали определение уровня НbA1c методом аффинной хроматографии (Bio-Rad, США)(норма <6%); биохимических показателей (АЛТ, АСТ, липидный спектр, глюкоза, альбумин) с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция; маркеров фиброза: галектин-3, тканевой ингибитор матриксных метиллопротеиназ-1 (TIMP-1), проколлаген 1, проколлаген 3 (R&D

system). Расчетные методы лабораторного исследования представлены в *таблице 1*.

Исходная характеристика пациентов представлена в *таблице 2*.

Возраст включенных в исследование пациентов составил 55 (49;62) лет, медиана длительности сахарного диабета 2 типа (СД2) – 7 (2,0;10,25) лет.

Большинство пациентов имели выраженное ожирение, средний ИМТ в начале исследования был 41,09 (35;44,56) кг/м², окружность талии (ОТ) 127,71 (116;143) см.

Гликированный гемоглобин в начале исследования составил 8,1 (7,0;8,9)%, глюкоза плазмы натощак 8,5 (6,6;10,3) ммоль/л.

Пациенты, включенные в группы лираглутида и дулаглутида, не отличались по исходным характеристикам (*таблица 2*).

Дизайн исследования

В процессе обследования оценивались 3 точки:

Визит отбора пациентов (визит 0) в исследование предполагал следующие мероприятия: исключение вторичных причин ожирения; оценка соответствия критериям включения; подписание информированного согласия; стандартизация сахароснижающей, гиполипидемической, антигипертензивной терапии.

Через 3 месяца после стандартизации терапии пациенты включались в исследование (визит 1) и начинали лечение препаратом аГПП-1 лираглутид или дулаглутид по стандартной схеме. Повторная оценка состояния проводилась через 24 недели (визит 2) от начала лечения.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ

(выписка № 16032020 из протокола заседания ЛЭК № 03–20 от 16.03.2020 г.).

Таблица 3.
Исходный уровень маркеров и данные шкал фиброза до начала лечения

Table 3.
Baseline markers and fibrosis scores before treatment

Параметр, ед изм,	Пациенты, группа Лираглутид n =19	Пациенты, группа Дулаглутид n =16	Референсные или целевые интервалы, где применимо	P
АЛТ, ЕД/л	26,4 ± 14,35	36,93± 26,86	0,0–32,0	0,190
АСТ, ЕД/л	26,92 ± 15,89	31,90± 24,92	0,0–31,0	0,137
Галектин-3 нг/мл	11,71 ± 4,21	10,91 ± 4,67	6,68–9,5	0,528
Проколлаген 1 типа нг/мл	117,64 ± 58,81	130,47 ± 81,29	183–244	0,652
Проколлаген 3 нг/мл	4,69±3,58	8,57 ± 10,87	1,12–3,69	0,269
ТИМР-1 нг/мл	185,55 ± 48,97	220,64 ± 59,57	108–144	0,128
FIB 4	1,18±0,51	1,31±0,53	< 1.30: F0-F1; > 2.67: выраженный фиброз (≥F3)	0,536
NFS	-0,136±1,42	0,15886± 1,20	< -1.455 = F0-F2; ≤ -1.455 – ≤ 0.6751 – неопределенный; > 0.675 = F3-F4	0,640

Статистический анализ

Описательная статистика представлена в виде среднего ± стандартного отклонения или в виде медиан и процентилей (Me [25;75]). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический Т-критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни, оценивали достоверность различий независимых переменных.

Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся по Спирмену.

Значение p<0,05 соответствовало статистической значимости. Недостающие данные не замещались. Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета Статистика 10 для Windows.

Результаты

Согласно данным представленным в таблице 2, на момент включения ИМТ, ОТ соответствовали критериям абдоминального ожирения, HbA1c был выше нормы и целевых значений для включенных пациентов. Большинство компонентов липидного профиля отличались от целевого уровня для пациентов с СД: средний уровень ОХС, ЛПНП и ТГ был выше, а уровень ЛПВП был ниже целевого диапазона и соответствовали критериям МС. Уровень изученных гормонов, маркеров стеатоза и фиброза до начала лечения представлен в таблице 3 и не отличался между группами сравнения.

Уровень грелина у обследованных пациентов был ниже нормы, уровень адипонектина был в норме, уровень лептина был выше референсного интервала. При анализе результатов шкалы FIB 4 у 4 человек в группе лираглутида (21%) и у 2 человек (12,5%) в группе дулаглутида был фиброз стадии F-3, у остальных соответствовало стадии F0-F2(79% и 87,5% соответственно).

По шкале NAFLD в группе лираглутида до лечения было 5 человек в стадии F3–F4 (26,3%), в группе дулаглутида – 3 человека (18,75%) соответствовали стадии F3–F4; преимущественное количество пациентов обеих групп находились в стадии F0-F2.

В течение 24 недель пациенты получали терапию аГПП-1 лираглутидом в итоговой дозе 1,8 мг/сут или дулаглутидом 1,5мг/сут и затем были приглашены на повторное исследование. Результаты динамики изученных показателей представлены в таблице 4.

Через 6 месяцев лечения препаратами наблюдалось значимое уменьшение ИМТ по сравнению с исходным в группе лираглутида (p=0,000001), в группе дулаглутида (p=0,005142). Значимое снижение инсулина отмечалось только в группе лираглутида (p=0,005355).

С точки зрения гликемического контроля через 6 месяцев отмечалось снижение HbA1c как в группе лираглутида (p=0,0001), так и в группе дулаглутида

Таблица 4.
Динамика изучаемых параметров на фоне терапии Лираглутидом и Дулаглутидом

Table 4.
Dynamics of the studied parameters during therapy with Liraglutide and Dulaglutide

Показатель	Лираглутид (n=19)		P	Δ
	Исходно,	6 месяцев		
Масса тела, кг	115,99±30,47	106,32±27,04	0,000002	5,25
ИМТ, кг/м ²	40,46±8,38	37,19±7,3	0,000001	1,84
Инсулин, пмоль/л	176,85±129,75	136,54±82,95	0,005355	49,78
ОХС, ммоль/л	5,13± 1,3	4,91±1,0	0,111782	0,27
ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,33	1,11±0,35	0,046434	-0,08
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 1,13	2,88±1,24	0,257936	-0,27
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 1,8	2,33±1,39	0,261890	0,43
HbA1c%	7.99± 1,39	7,17± 1,15	0,000126	0,72
Глюкоза, ммоль/л	8,49 ± 2,25	7,63±2,14	0,011080	1,87

Показатель	Дулаглутид (n=16)		P	Δ
	Исходно	6 месяцев		
Масса тела, кг	120,22±28,68	115,9±27,0	0,004370	3,48
ИМТ, кг/м ²	42,23 ± 10,7	41,11±10,2	0,005142	1,28
Инсулин, пмоль/л	216,2±184,02	211,21±138	0,582920	0,31
ОХС, ммоль/л	4,53 ± 1,18	4,74±1,52	0,396727	0,30
ЛПВП, ммоль/л	1,38 ± 0,51	1,42±0,53	0,779829	0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,39 ± 0,92	2,46±1,17	0,470338	0,07
ТГ, ммоль/л	1,88 ± 0,82	1,86±0,62	0,181449	0,38
НвА1с%	8,57± 1,78	7,36± 1,34	0,003143	0,99
Глюкоза, ммоль/л	8,83±2,83	7,67±2,88	0,157812	0,94

таблица 4
продолжение.

table 4.
continuation.

(p=0,003). Снижение уровня глюкозы плазмы натощак отмечалось только в группе лираглутида (p=0,011).

Из липидных показателей значимо повысился уровень ЛПВП (p = 0,04) только в группе лираглутида (таблица 4).

Результаты анализа маркеров фиброза, у пациентов с СД2 и ожирением по группам лечения контроля представлены в таблице 5.

Из маркеров поражения печени отмечалось значимое снижение уровня АСТ(p=0,04) в группе дулаглутида (таблица 5). При повторной оценке расчетных шкал фиброза после лечения положительная динамика была отмечена по шкалам FIB 4 (p=0,022910) в группе лираглутида.

По шкале NFS в группе лираглутида до лечения было 5 человек в стадии F3–F4, и 3 человека в стадии F0–F2. К визиту 2 в стадии F3–F4 осталось 3 человека, в стадии F0–F2 количество увеличилось до 5, остальные оставались в серой зоне. В группе дулаглутида – 3 человека соответствовали стадии F3–F4, к концу исследования составило 2 человека,

остальные пациенты оставались в группе с неопределенным прогнозом.

На фоне лечения увеличения индекса фиброза не наблюдалось ни у одного пациента. Была предпринята попытка выявить предикторы снижения индекса фиброза.

При анализе корреляции двух количественных признаков по Спирмену в группе пациентов на лираглутиде при положительной динамике на фоне лечения к визиту 2 по шкале FIB 4 выявлена значимая корреляция с TIMP-1 (p=0,04), так же с НвА1с (p=0,002).

Выявлена значимая корреляция шкал FIB 4 и NFS между собой (p=0,0006).

Шкала NFS значимо коррелировала с ОТ и ИМТ как в группе лираглутида, так и дулаглутида. Корреляции с маркерами фиброза не выявлено ни в одной из групп.

При обработке статистических данных пациентов группы дулаглутида к визиту 2 шкала FIB 4 показала наличие значимой корреляции с маркерами фиброза, проколлагеном 3 типа (p=0,04).

Показатель	Пациенты, группа Лираглутид n=19		P	Δ
	Исходно	Через 6 месяцев		
Галектин-3 нг/мл	11,71 ± 4,21	12,68 ± 4,25	0,345232	1,07
Проколлаген 1 типа нг/мл	117,64 ± 58,81	95,77 ± 67,95	0,449692	19,86
Проколлаген 3 нг/мл	4,69±3,58	2,93±1,15	0,130570	1,7
TIMP-1 нг/мл	185,55 ± 48,97	238,6 ± 88,28	0,224917	-54,4
АЛТ, МЕ/л	26,4 ± 14,35	21± 6,06	0,108810	4,73
АСТ, МЕ/л	26,92 ± 15,89	17,66± 2,22	0,592980	1,53
FIB 4	1,18 ± 0,51	0,97 ± 0,40	0,022	0,194
NFS	-0,136±1,42	-0,5783±1,43	0,078	0,442

Таблица 5.
Уровни и динамика биохимических показателей, маркеров и шкал фиброза в группах лираглутида и дулаглутида

Table 5.
Levels and dynamics of biochemical parameters, markers and scales of fibrosis in the liraglutide and dulaglutide groups

Показатель	Пациенты, группа Дулаглутид n =16		P	Δ
	Исходно	Через 6 месяцев		
Галектин-3 нг/мл	10,91 ± 4,67	10,79 ± 4,23	0,514670	1,01
Проколлаген 1 типа нг/мл	130,47 ± 81,29	80,29 ± 65,3	0,064031	46,72
Проколлаген 3 типа нг/мл	8,57 ± 10,87	3,42 ± 2,099	0,136098	6,67
TIMP-1 нг/мл	220,64 ± 59,57	221,64 ± 55,13	0,721277	7,0
АЛТ, МЕ/л	36,93± 26,86	36,14±16,73	0,128191	2,56
АСТ, МЕ/л	31,90±26,86	30,88±10,67	0,042523	-1,71
FIB 4	1,31 ± 0,53	1,11 ± 0,23	0,865	0,099
NFS	0,15886± 1,20	-0,06829±1,40	0,176297	0,227

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что терапия СД2 типа может оказывать существенное влияние на течение и прогноз НАЖБП. В нашем исследовании выполнен блок обследований, позволяющих провести анализ выраженности изменений в рамках НАЖБП на основе наиболее чувствительных шкал и маркеров фиброза. Мы провели прямое сопоставление эффектов на НАЖБП двух представителей наиболее перспективного класса препаратов – арГПП1. Последние годы большое значение придается не только прямым эффектам сахароснижающих препаратов, но и их плейотропным эффектам, возможности одномоментного решения сразу нескольких проблем. В систематическом обзоре и метаанализе семи крупных исследований сердечно-сосудистых исходов Кристенсен и др. [28] показали, что арГПП-1 значительно снижают основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события на 12%, смертность от всех причин на 12%, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности на ~10% и хроническую болезнь почек на 17% у больных с СД 2. В совокупности эти результаты представляют собой привлекательный бонус для долгосрочного использования арГПП-1 у людей с СД 2 и НАЖБП [29]. Безусловно интересным является сравнение различных представителей арГПП-1, по оценке влияния на течение и прогрессию НАЖБП [30].

В наше исследование были включены пациенты, сопоставимые по метаболическим параметрам, что позволило исключить влияние исходных различий на динамику показателей.

Динамика метаболических параметров была сопоставима с результатами ранее представленных в литературе исследований: отмечалось снижение массы тела ($p=0,0003$), уровня HbA1C по сравнению с исходным ($p=0,00004$) [31,32,33]. Снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов не достигло статистической значимости. Были выявлены различия в динамике метаболических параметров в группах, получавших лираглутид и дулаглутид. Отмечалось более значимое снижение веса, ИМТ, гликированного гемоглобина на фоне терапии лираглутидом. Также, в группе пациентов получавших лираглутид, отмечается статистически значимое повышение уровня ЛПВП ($p=0,04$), снижения уровня инсулина ($p=0,005$) и гликемии натощак ($p=0,01$) [34]. Возможно, отсутствие снижения гликемии натощак и инсулина в группе дулаглутида обусловлено меньшим снижением ИМТ по сравнению с группой лираглутида. Это также могло внести вклад в большую выраженность динамики по шкале FIB 4 в группе лираглутида.

В нашем исследовании не было продемонстрировано существенной динамики уровня трансаминаз

в группе лираглутида, а в группе дулаглутида достоверно снизился лишь уровень АСТ. Данные о влиянии дулаглутида на уровень трансаминаз разнятся. Так, в исследовании D-LIFT не было выявлено достоверного снижения АСТ и АЛТ, а в исследовании AWARD терапия дулаглутидом приводила к существенному снижению трансаминаз [24,25]. Вероятно, это связано с тем, что изначально уровень трансаминаз не был значимо повышен. По данным исследований влияния лираглутида на трансаминазы отмечалось снижение АЛТ и АСТ [35].

В нашем исследовании не получено динамики по маркерам фиброза через 6 месяцев лечения. Причиной этого, возможно, является небольшая длительность исследования [36, 37].

Динамика по шкалам риска фиброза достигла статистической значимости лишь при оценке по шкале FIB-4 в группе лираглутида. Как уже отмечено, эта разница может являться следствием более выраженного снижения массы тела, гликированного гемоглобина у пациентов на терапии лираглутидом. Также лишь в этой группе отмечалось снижение уровня инсулина. С другой стороны, эта разница может быть обусловлена дополнительным, плейотропным эффектом лираглутида. Снижение веса является неотъемлемым компонентом лечения НАЖБП, а потеря веса более чем на 7% может привести к значительным гистологическим улучшениям [38]. Пути, посредством которых арГПП-1 улучшают НАЖБП, полностью не изучены, но имеется косвенная связь между потерей веса и повышенной чувствительностью к инсулину, уменьшением циркулирующих свободных жирных кислот и улучшением хронического воспалительного статуса [39,40]. Кроме того, лираглутид оказывает прямое влияние на метаболизм липидов гепатоцитов, усиливает β -окисление жирных кислот и улучшает окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, воспалительный стресс и чувствительность к инсулину [41].

В подисследовании LEAN не обнаружили связи между изменениями веса и гистологическими улучшениями у больных с НАЖБП и СД 2 [17]. Megumi S. и соавт. также продемонстрировали, что 24 недели лечения лираглутидом улучшили функцию печени и фиброз печени у пациентов с диабетом 2 типа и НАЖБП, независимо от изменения ИМТ и статуса ожирения [42]. Таким образом, нельзя исключить, что влияние лираглутида на индекс фиброза является следствием непосредственного действия препарата.

Шкала NFS значимо коррелировала с ИМТ как в группе лираглутида, так и дулаглутида. Эта связь была предопределена, так как в оценку шкалы NFS входит ИМТ.

Заключение

В целом, проведенное исследование продемонстрировало положительные эффекты лираглутида и дулаглутида на риск прогрессии НАЖБП у больных СД2, однако, на фоне терапии лираглутидом эти эффекты были более выражены. Для однозначного

ответа на вопрос о влиянии этих препаратов на течение неалкогольной жировой болезни печени требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов с различными стадиями НАЖБП.

Литература | References

- Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
- Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S. A., et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–1767. doi: 10.1002/hep.29477.
- Ivashkin V.T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among patients outpatient practice of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. 2015;25(6):31–41.
- Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Seminars in Liver Disease*. 2008;28(4):339–350. doi: 10.1055/s-0028-1091978.
- Kim D.Y., Han K. H. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012;1(1):2–14. doi: 10.1159/000339016.
- Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Current Diabetes Reports*. 2020;20(11):59. doi: 10.1007/s11892–020–01349–1.
- Targher G. Editorial: A diabetologist’s perspective on the diagnosis and monitoring of NAFLD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;52(4):710–711. doi: 10.1111/apt.15906.
- Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;11(1):209–216. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016(6):1388–1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Liver Review Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterology*. 2014;5(4):277–286. doi: 10.1136/flgastro-2013–100404.
- Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(3):362–376. doi: 10.1007/s00535–017–1415–1.
- Stefan N., Häring H. U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019(4):313–324. doi: 10.1016/S2213–8587(18)30154–2.
- Babenko A. Yu., Arkhipova A. G., Bayrasheva V. K., Shlyakhto E. V. Role of adipocytokines, ghrelin and incretins in predication of non-alcoholic fatty liver disease and its treatment in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):121–136. (In Russ.) Бабенко А. Ю., Архипова А. Г., Байрашева В. К., Шляхто Е. В. Роль адипоцитокинов, грелина и инкретиннов в предикции неалкогольной жировой болезни печени и ее лечении у пациентов с СД 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):121–136.
- Daisuke I., Satoshi S., Kazuyuki I., et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open Label, Active-Controlled Trial *Diabetes Care*. 2017;40:1364–1372. doi.org/10.2337/dcl17–0518.
- Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G. P., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. doi: 10.1016/S0140–6736(15)00803-X.
- Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41:1801–1808. doi:10.2337/dcl18–0165.
- Bouchi R., Nakano Y., Fukuda T., et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine Journal*. 2017;64(3):269–281. doi: 10.1507/endocrj.EJ16–0449.
- Mells J.E., Fu P. P., Sharma S., et al. GLP-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;302(2):225–235. doi:10.1152/ajpgi.00274.2011.
- Zhou J. Y., Poudel A., Welchko R., et al. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways. *European Journal of Pharmacology*. 2019;861: e172594. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172594.
- Sharma S., Mells J. E., Fu P. P., Saxena N. K., Anania F. A. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLOS One*. 2011;6(9): e25269. doi: 10.1371/journal.pone.0025269.
- Moreira G. V., Azevedo F. F., Ribeiro L. M., et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;62:143–154. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009.
- Petit J. M., Cercueil J. P., Loffroy R., et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(2):407–415. doi:10.1210/jc.2016–2775.
- Armstrong M. J., Gaunt P., Aithal G. P., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-

- blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00803-x.
24. Cusi K., Sattar N., García-Pérez L.E., et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabetic Medicine*. 2018;35(10):1434–1439. doi: 10.1111/dme.13697.
 25. Kuchay, M.S., Krishan, S., Mishra, S.K., et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*. 2020;63(11):2434–2445. doi: 10.1007/s00125-020-05265-7.
 26. Dufour J.-F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: Rationale, opportunities and challenges. *Gut*. 2020;69:1877–1884. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319104.
 27. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. NAFLD fibrosis score Online calculator. The NAFLD fibrosis score A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854 doi:10.1002/hep.21496.
 28. Kristensen S.L., Rorth R., Jhund P.S., 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 Diabetes Endocrinology*. 2019;7:776–785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
 29. Mantovani A., Byrne C.D., Scorletti E., Mantzoros C.S., Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(6):427–441. doi:10.1016/j.diabet.2019.12.007.
 30. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B., et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687–699. doi: 10.1001/jama.2015.9676.
 31. Frias J.P., Bonora E., Nevarez Ruiz L., et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021;44(3):765–773. doi: 10.2337/dc20-1473.
 32. Zhang L., Zhang M., Zhang Y., Tong N. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports*. 2016;8(6):18904. doi: 10.1038/srep18904.
 33. Morieri M.L., Rigato M., Frison V., et al. Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies. *Metabolism*. 2020;106:154190. doi:10.1016/j.metabol.2020.154190.
 34. Tian F., Zheng Z., Zhang D., et al. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Bioscience Reports*. 2018;38(6): BSR20181304. doi: 10.1042/BSR20181304.
 35. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Rowe I.A., et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(2):234–242. doi: 10.1111/apt.12149.
 36. Lv X., Dong Y., Hu L., Lu F., Zhou C., Qin S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2020;3(3): e00163. doi: 10.1002/edm2.163.
 37. Teshome G., Ambachew S., Fasil A., Abebe M. Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Hepatic medicine: evidence and research*. 2020;12:139–151. doi:10.2147/HMER.S265631.
 38. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 51: 21–29. doi: 10.1002/hep.23276.
 39. Bifari F., Manfrini R., Dei Cas M. et al. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacological Research*. 2018;137:219–229. doi: 10.1016/j.phrs.2018.09.025.
 40. Liu J., Wang G., Jia Y., Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2015;31:329–335. doi: 10.1002/dmrr.2580.
 41. Li Z., Feng P.P., Zhao Z.B., et al. Liraglutide protects against inflammatory stress in non-alcoholic fatty liver by modulating Kupffer cells M2 polarization via cAMP-PKA-STAT3 signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;510:20–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.12.149.
 42. Shiomi M., Tanaka Y., Takada T., Otori K. Determining whether the effect of liraglutide on non-alcoholic fatty liver disease depends on reductions in the body mass index. *JGH Open*. 2020;4(5):995–1001. doi: 10.1002/jgh3.12384.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания «Оптимизация терапевтических подходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени».

Funding. The study was carried out with the financial support of the State Task “Optimization of therapeutic approaches in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease”.