

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОЗА НА ТЕРАПИИ ЛИРАГЛУТИДОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бабенко А.Ю.¹, Лаевская М.Ю.¹, Трофимова А.Ю.¹, Симаненкова А.В.², Мосикян А.А.¹, Васильева Е.Ю.¹, Шляхто Е.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения России (197341, Санкт-Петербург, Россия)

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, Россия)

DYNAMICS OF MARKERS OF HEPATIC FIBROSIS ON THERAPY LIRAGLUTIDE AT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH A METABOLIC SYNDROME

Babenko A.Yu.¹, Laevskaya M.Yu.¹, Trofimova A.Yu.¹, Simanenkova A.V.², Mosikyan A.A.¹, Vasilieva E.Yu.¹, Shlyakhto E.V.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation (197341, Saint-Petersburg, Russia)

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (197022, Saint-Petersburg, Russia)

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю., Трофимова А.Ю., Симаненкова А.В., Мосикян А.А., Васильева Е.Ю., Шляхто Е.В. Динамика маркеров печеночного фиброза на терапии лираглутидом у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 86–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-86-94.

For citation: Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu., Trofimova A.Yu., Simanenkova A.V., Mosikyan A.A., Vasilieva E.Yu., Shlyakhto E.V. Dynamics of markers of hepatic fibrosis on therapy liraglutide at patients with type 2 diabetes mellitus in combination with a metabolic syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 86–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-86-94.

Бабенко Алина Юрьевна
Babenko Alina Yu.
alina_babenko@mail.ru

Бабенко А.Ю. — д.м.н., доцент, руководитель НИЛ диабетологии института эндокринологии

Лаевская М.Ю. — с.н.с. НИЛ диабетологии института эндокринологии

Трофимова А.Ю. — клинический ординатор института эндокринологии

Симаненкова А.В. — ассистент кафедры факультетской терапии

Мосикян А.А. — м.н.с. НИЛ диабетологии института эндокринологии

Васильева Е.Ю. — заведующая клинико-диагностической лабораторией

Шляхто Е.В. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор НМИЦ им. В.А. Алмазова

Babenko Alina Yu. — MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology

Laevskaya M.Yu. — MD, PhD, senior researcher of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology

Trofimova A.Yu. — resident physician at Institute of Endocrinology

Mosikyan A.A. — unior researcher of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology

Simanenkova A.V. — MD, assistant of faculty therapy department

Vasilieva Elena Yu. — MD; head of Clinical Diagnostic Laboratory

Shlyakhto Evgenij V. — Academician of the Russian Academy of Science, Director General of the Almazov National Medical Research Centre

Резюме

Терапия аГПП1 лираглутидом в течение 24 недель привела к значительному снижению веса, окружности талии, HbA1c, ТГ, АСТ и повышению ЛПВП у пациентов с СД2 и множественными проявлениями МС (ожирение, ДЛП, АГ) в реальной клинической практике. Эффекты терапии лираглутидом на маркеры фиброза и шкалы, оценивающие риск его прогрессии были неоднозначны и зависели от различных предикторов. Снижение индекса фиброза на терапии аГПП1 зависело от пола и степени повышения ЛПВП. Динамика галектина-3 зависела от снижения веса и его значимое снижение отмечено только у пациентов с потерей веса $\geq 5\%$. В качестве предикторов снижения PIIINP выступили исходные уровни инкретинов (ГИП и ГПП1). Необходимы дальнейшие исследования на больших когортах больных с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа для определения групп пациентов, способных существенно снизить риск прогрессии фиброза на терапии аГПП1.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа; ожирение; адипоцитокينات; лептин; адипонектин; глюкагоноподобный пептид-1; грелин; инкретиномиметики; галектин-3; маркеры фиброза; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Summary

Therapy of glucagon-like peptide 1 receptors agonists (aGLP1) liraglutide within 24 weeks led to considerable weight reduction, a circle of a waist, HbA1c, TG, AST and increase in HDLP at patients with type 2 diabetes mellitus (2TDM) and multiple manifestations of metabolic syndrome (obesity, dyslipidemia, hypertension) in real clinical practice. Effects of therapy liraglutide on the markers of fibrosis and a scale estimating risk of its progression were ambiguous and depended on various predictors. Decrease in the index of fibrosis on therapy aGLP1 depended on a floor and extent of increase in HDLP. Dynamics galectin-3 depended on weight reduction and its significant decrease is noted only at patients with loss weight $\geq 5\%$. Initial levels of incretin (GIP and GLP1) acted as predictors of decrease in PIIINP. Further researches on big cohorts of patients with obesity, a metabolic syndrome and 2TDM are necessary for definition of groups of the patients capable it is essential to reduce risk of a progression of fibrosis on therapy aGLP1

Key words. Non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus; obesity; adipocytokines; leptin; adiponectin; glucagon-like peptide-1; ghrelin; incretinomimetics; galectin-3, markers of fibrosis: glucagon-like peptide-1 receptors agonists

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) тесно связан с ожирением и метаболическим синдромом (МС), и является предиктором развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1,2]. Связующим звеном между этими состояниями является инсулинрезистентность (ИР). Из форм НАЖБП: стеатоз печени или неалкогольная жировая дистрофия печени (НЖДП) имеется у 85% больных и протекает доброкачественно, не ухудшая существенно жизненный прогноз; неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который развивается примерно у 20% больных, характеризуется развитием воспаления, повреждения клеток печени, может протекать с явлениями фиброза [3,4]. Развитие фиброза происходит у 25–40% пациентов с НАСГ и примерно у четверти из них со временем развивается цирроз печени [5]. И СД2, и различные компоненты МС повышают не только риск развития, но и вероятность прогрессирования НАЖБП. Частота развития НАСГ и фиброза у пациентов с СД2 увеличена в 4–5 раз по сравнению с людьми без СД (3–5% в общей популяции и 12–40% у пациентов с СД2) [6]. Учитывая инвазивность основного диагностического теста для выявления НАСГ — биопсии печени, усилия ученых сосредоточены на поиске высокочувствительных маркеров, позволяющих рано выявлять развитие НАСГ и фиброза. Можно полагать, что выявление таких маркеров представляет большой интерес для решения целого ряда задач:

1. неинвазивное определение стадии поражения (НЖДП, НАСГ, наличие и выраженность фиброза);
2. оценка прогноза;
3. оценка эффективности лечебных мероприятий и выявление предикторов эффективности.

Для выявления НАЖБП (идентификации стеатоза) высокую чувствительность проявили: тест NLFS (NAFLD liver fat score), индекс HIS (Hepatic steatosis index) [7]. Для дифференцировки НАСГ от стеатоза были предложены уровень АЛТ (>60 ЕД/л) и АСТ ($>35,2$ ЕД/л) [8], повышение ферритина [9]. Для оценки выраженности и риска прогрессии фиброза используется ряд расчетных индексов, наибольшей точностью из которых для определения

фиброза обладают BARD, NFS, Fib-4, ELF [10–13]. Эти шкалы позволяют с достаточно хорошей точностью определять стадию поражения, но мало изучены в качестве предикторов ответа на терапию. Часть из них, например NAFLD fibrosis, включающие ИМТ, имеют ограничения при оценке прямых эффектов тех вариантов терапии, которые влияют на вес.

Из гормонов ЖКТ, регулирующих углеводный и жировой обмен, на течение НАЖБП могут оказывать влияние грелин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП), а также адипоцитокينات (адипонектин, лептин, галектин-3). Оценка их связи с НАЖБП осложнена тем, что их уровень существенно связан с весом тела и изменен при ожирении, которое, в частности, характеризуется развитием резистентности к грелину (неадекватно низкий уровень натошак) [14], лептину (резко повышен) [15] и ГИП [16]. ГПП1 и адипонектин обозначены как защитные факторы в отношении НАЖБП, а лептин и галектин-3 — как профиброгенные [17]. Наиболее дискуссионны результаты по грелину, уровень которого в ряде работ был снижен при НАЖБП [18] и показана обратная его корреляция с развитием как ИР, так и НАЖБП [19]. В других исследованиях, напротив, при НАЖБП, в том числе и на фоне СД2, было выявлено повышение уровня грелина, коррелировавшее с уровнем маркеров фиброза [20]. Новыми перспективными маркерами печеночного фиброза при НАЖБП могут стать N-терминальный пептид проколлагена III (PIIINP) — продукт расщепления коллагена [21] и тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1), который продуцируется активированными звездчатыми клетками при повреждении печени [22]. В недавних исследованиях на пациентах с НАЖБП, PIIINP позволял не только выявлять фиброз, но и достаточно точно определять его выраженность. Он обозначен как единственный биомаркер, который однозначно связан с гистологически подтвержденным НАСГ [20], однако ИМТ может быть связан с ним в большей степени [23]. TIMP-1 ингибирует фиброз и играет важную роль в защите от острого и хронического повреждения печени [22].

Проблема НАЖБП усугубляется тем, что все еще нет достаточно эффективного медикаментозного лечения, способного предотвратить прогрессию в НАСГ и цирроз. Основой терапии НАЖБП является изменение образа жизни и питания, направленное на снижение веса, успешность которого весьма невысока. Это определяет потребность в развитии методов лечения, улучшающих как приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни, так и тормозящих развитие фиброза. В соответствии с современными рекомендациями [24, 25] медикаментозную терапию следует рассмотреть у пациентов с НАСГ с F2 и выше стадией фиброза или с ранними стадиями фиброза (F0-2) с высоким риском прогрессирования фиброза, в частности с СД2 и МС.

Препараты, используемые для лечения СД2, прежде всего те из них, что влияют на ИР, также изучаются с точки зрения их возможных эффектов на течение НЖБП. На данный момент эффективность установлена только пиоглитазона [26]. Между тем, особенностью новых препаратов для лечения СД является наличие плеiotропных негликемических метаболических эффектов, включающих положительное влияние на вес и на другие

компоненты МС (липиды, АД). Такие эффекты, в частности, продемонстрированы у препарата группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1) лираглутида [27]. В недавно завершившихся небольших исследованиях LEAN [19] и LEANJ [28] продемонстрированы его положительные эффекты в отношении НАСГ, как у пациентов с СД2, так и без него, включая существенное гистологическое улучшение и уменьшение прогрессии фиброза ($p=0.04$), а также тенденция к улучшению маркеров фиброза ($p=0.05$). Предпринятая в исследовании LEAN попытка идентифицировать предикторы улучшения НАЖБП на лираглутиде не дала существенного результата. Таким образом, предикторы эффекта данного препарата на маркеры фиброза, специфичные для пациентов с СД2 и МС в настоящее время не установлены. Также требует уточнения их динамика в зависимости от исходной выраженности фиброза и вклад как метаболических (вес, уровень гликемии, АД, липидов), так и гормональных (уровень лептина, адипонектина, грелина, ГИП и ГПП-1) факторов в их динамику, что и стало целью настоящего исследования.

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) 7,5–9,5%.

Критерии не включения:

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 печеночной недостаточности, 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 степени

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.

(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.

В исследование согласно критериям включено 19 пациентов (5 мужчин и 14 женщин). 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.

Методы лабораторного обследования

Включали определение уровня HbA1c методом афинной хроматографии (Bio-Rad, США) (норма <6%); биохимических показателей (креатинин, мочевина в сыворотке и моче, липидный спектр) с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция; грелина (тест-система RayBioTech (США)), ГПП-1 (анализатор ARCHITECT I 1000SR компании Abbott (США)), лептина (DBC, США), адипонектина (BioVendor) (референсные интервалы в таблице 3), ГИП (ELISA Kit, Cloud — Clone Corp.) и маркеров

фиброза: галектин-3 и тканевой ингибитор матриксных метиллопротеиназ-1 (TIMP-1) (R&D system), N-терминальный пептид проколлагена III (PIIINP) (USCN Life Science) иммуноферментным методом. Поскольку пределы нормы галектина-3, PIIINP, TIMP-1, ГПП-1 и ГИП не определены, для их установления был оценен уровень данных маркеров у контрольной группы, которая включала 17 здоровых доноров крови, сопоставимых по возрасту и соотношению полов, без ожирения и СД2: ИМТ 22–25 кг/м², уровень глюкозы натощак

Название	Формула	Оценка
NAFLD fibrosis	$-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)}^* + 0.99 \times \text{АсАТ/АлАТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}$	$< -1.455 = \text{F0-F2}; -1.455 - 0.675 = \text{неопределенный показатель}$ $> 0.675 = \text{свидетельствует о наличии фиброза (F3-F4)}$
APRI	$(\text{АСТ} / \text{верхняя граница АСТ}) \times 100 / \text{Тромбоциты (} 10^9/\text{л)}$	≤ 0.3 и ≤ 0.5 – исключает наличие выраженного фиброза, ≥ 1.5 – свидетельствует о наличии значительного фиброза.
FIB 4	$(\text{Возраст} \times \text{АСТ}) / (\text{Тромбоциты} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$	$< 1.30 = \text{F0-F1}, > 2.67 = \text{F3-F4}$
Fibrosis Index	$8.28 - [(0.01 \times \text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)}) - [1.08 \times (10 \times \text{альбумин (г/л)})]]$	< 2.1 — свидетельствует об отсутствии или минимальном фиброзе; > 2.1 — значительный фиброз; > 3.3 предсказывает цирроз
BARD	ИМТ ≥ 28 — 1 балл, соотношение АсАТ/АлАТ ≥ 0.8 = 2 балла, наличие СД = 1 балл	> 2 — свидетельствует о наличии фиброза (F3)
БААТ	ИМТ ≥ 28 кг/м ² — 1 балл, возраст ≥ 50 лет — 1 балл, уровень АЛТ ≥ 2 норм — 1 балл, содержание триглицеридов ≥ 1.7 ммоль/л (150 мг/дл) — 1 балл	> 2.86 — свидетельствует о наличии фиброза (F3)

Таблица 1.
Расчетные шкалы для оценки выраженности фиброза

Параметр	Пациенты, включенные в исследование, n=19
Возраст, годы	56,3 $\pm$ 2,41
Масса тела, кг	102,45 $\pm$ 21,98
ИМТ, кг/м ²	37,25 $\pm$ 7,37
САД мм.рт.ст.	130,8 $\pm$ 3,52
ДАД мм.рт.ст.	81,8 $\pm$ 2,07
ОТ, см	111,16 $\pm$ 12,94
ОХС, ммоль/л	5,45 $\pm$ 1,95
ЛПВП, ммоль/л	0,89 $\pm$ 0,38
ЛПНП, ммоль/л	3,16 $\pm$ 1,31
Триглицериды, ммоль/л	3,27 $\pm$ 2,72
НbA1c, %	8,46 $\pm$ 1,23
Альбумин, г/л	45,28 $\pm$ 4,39
АСТ, ЕД/л	22,35 $\pm$ 9,77
АЛТ, ЕД/л	26,92 $\pm$ 15,89

Таблица 2.
Характеристика включенных в исследование пациентов.

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; НbA1c — гликированный гемоглобин; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

$< 6,0$ ммоль /л. Расчетные методы лабораторного исследования представлены в таблице 1.

Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 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 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

(протокол № 63 от 14.04.2014 г.).

Статистический анализ

Описательная статистика представлена в виде среднего $\pm$ 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. Категориальные данные в зависимых выборках сравнивали критерием

МакНемара с поправкой Йейтса на непрерывность. 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 R x64 version 3.2.3 for Windows.

Таблица 3.
Уровень изученных гормонов и данные шкал фиброза до начала лечения.

Параметр, ед. изм., (Ме [25;75])	Включенные пациенты, n=19	Референсный интервал
Грелин натошак, пг/мл	1,4±0,22	8,502-16,6
Адипонектин, мкг/мл	Мужчины	12,86 ± 7,27
	Женщины	12,01 ± 5,25
Лептин, нг/мл	Мужчины	12,10 ± 10,02
	Женщины	28,08 ± 24,08
FIB 4	1,32 ± 0,88	< 1.30: F0-F1; > 2.67: выраженный фиброз (≥F3)
BARD	2,68 ± 0,13	> 2: выраженный фиброз (≥F3)
BAAT	2,63 ± 0,16	> 2.86: выраженный фиброз (≥F3)
APRI	0,30 ± 0,13	> 1: выраженный фиброз (≥F3)
NAFLD	-27,04 ± 3,46	< -1.455 = F0-F2; 1.455 - 0.675 — неопр.; > 0.675 = F3-F4
Fibrosis Index	-43,03 ± 4,91	<2.1 — свидетельствует об отсутствии или минимальном фиброзе; > = 2.1 — значительный фиброз; > = 3.3 предсказывает цирроз

Таблица 4.
Уровень инкретинов и маркеров фиброза до начала лечения.

Примечание:
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа; ГИП — глюкозависимый инсулиотропный полипептид; PИINP- N- терминальный пептид проколлагена III; TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной метиллопротеиназы-1.

Параметр, ед.измерения, (среднее ± std. откл)	Пациенты исследуемой группы(n=19)	Здоровый контроль (n=17)	P
Галектин-3, нг/мл	7,65 ± 5,90	5,68 ± 1,21	0,076
TIMP-1, нг/мл	98,47 ± 15,63	153,69 ± 35,40	<0,0001
PИINP, нг/мл	44,66 ± 30,48	6,49 ± 2,86	<0,0001
ГПП-1,нг/мл	0,06 ± 0,07	0,22 ± 0,16	0,0007
ГИП, пг/мл	379,88 ± 125,75	613,96 ± 220,55	<0,0001

Таблица 5.
Динамика метаболических параметров через 24 недели лечения аГПП1 лираглутидом.

Примечание:
ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин.

Параметр. Ед.изм., (среднее ± std. откл)	Пациенты, до начала терапии аГПП-1, n=19	Пациенты, через 24 недели терапии аГПП-1, n=19	P
Масса тела, кг	102,45 ± 21,98	98,30 ± 20,98	p = 0,0003
ИМТ, кг/м²	37,25 ± 7,37	35,72 ± 6,98	p = 0,0004
ОТ, см	111,16 ± 12,94	107,95 ± 11,78	p = 0,002
ОХС, ммоль/л	5,45 ± 1,95	5,30 ± 1,55	p = 0,68
ЛПВП, ммоль/л	0,89 ± 0,38	1,10 ± 0,40	p = 0,003
ЛПНП, ммоль/л	3,16 ± 1,31	2,93 ± 1,46	p = 0,80
ТГ, ммоль/л	3,27 ± 2,72	2,68 ± 1,89	p = 0,04
HbA1c, %	8,46 ± 1,23	7,7± 0,85	p = 0,004

Результаты

Согласно данным представленным в таблице 2, на момент включения ИМТ, ОТ соответствовали критериям абдоминального ожирения, HbA1c также был выше нормы и целевых значений для включенных пациентов. Большинство компонентов липидного профиля также 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. 43,8% участников имели САД>140 мм рт.ст. и/или ДАД> 85 мм рт.ст. Уровень изученных гормонов, маркеров стеатоза и фиброза до начала лечения представлены в таблице 3.

Уровень грелина у обследованных пациентов был существенно ниже нормы, уровень лептина и адипонектина не выходил за пределы референсного интервала, но адипонектин был значимо ниже (12,24 ± 5,64 мкг/мл), чем средний уровень этого адипокина (20,2±0,2 мкг/мл, p=0,05) среди здоровых людей, не страдающих ожирением,

в Санкт-Петербурге [30]. При анализе результатов шкал фиброза у 10 человек данных за фиброз не было (F0-1) и у 9 человек был фиброз F-2, при этом данные различных шкал были противоречивы: по шкалам BARD, BAAT, NAFLD имелся выраженный фиброз, по другим шкалам: FIB 4, APRI, Fibrosis Index фиброза не выявлялось. Результаты анализа маркеров фиброза, ГИП и ГПП-1 у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с группой контроля представлены в таблице 4.

Уровень и ГПП1, и ГИП были значимо ниже у пациентов с СД2 по сравнению со здоровым контролем (p=0.0007 и p<0.0001, соответственно), PИINP был значимо повышен (p<0.0001), а TIMP-1 резко снижен (p<0.0001).

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

Параметр, ед. изм.	До начала терапии аГПП-1, n=19	Через 24 недели терапии аГПП-1, n=19	P
Грелин, пг/мл	1,4±0,22	1,90 ± 0,62	0,29
Лептин нг/мл	24,1±5,57	38,7±7,26	0,020
женщины	28,08 ± 24,08	44,74 ± 26,23	0,024
мужчины	12,10 ± 10,02	16,44 ± 20,28	0,750
ГПП-1, нг/мл	0,057±0,016	0,09±0,019	0,028
Адипонектин, мкг/мл	12,2±1,29	13,68 ± 8,04	0,57
женщины	12,01 ± 5,25	12,10 ± 4,49	0,875
мужчины	12,86 ± 7,27	18,12 ± 13,85	0,313
ГИП, пг/мл	379,9 ± 28,85	421,23 ± 126,49	0,14
АСТ, МЕ/л	22,35 ± 9,77	19,04 ± 7,73	0,02
АЛТ, МЕ/л	26,92 ± 15,89	22,98 ± 10,92	0,10
РПНР, нг/мл	44,66 ± 6,98	68,96 ± 2,58	0,03
Галектин-3, нг/мл	7,65 ± 5,90	7,87±0,8	0,70
ТИМР1, нг/мл	98,47±15,63	111,32 ± 44,86	0,59
FIB 4	1,32 ± 0,88	0,94 ± 0,40	0,008
BARD	1 (0–0%) 3 (11–58%) 2 (7–37%) 4 (1–5%)	1 (2–10%) 3 (12–64%) 2 (5–26%) 4 (0–0%)	0,142
BAAT	1 (1–5%) 3 (11–58%) 2 (6–32%) 4 (1–5%)	1 (2–10%) 3 (12–64%) 2 (5–26%) 4 (0–0%)	0,350
APRI	0,30 ± 0,13	0,24 ± 0,13	0,013
NAFLD	-27,04 ± 3,46	-27,57 ± 2,82	0,441
Fibrosis Index	-43,03 ± 4,91	-39,43 ± 18,91	0,738

Таблица 6.

Динамика адипокинов, гормонов ЖКТ, шкал и маркеров фиброза в процессе 24-х недельной терапии аГПП-1 лираглутидом.

Примечание:

ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; ТИМР-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; РПНР — N-терминальный пептид проколлагена III.

Сравнение групп производилось при помощи критерия Вилкоксона для связанных выборок для параметров FIB4, APRI, NAFLD, VAI, Fibrosis Index и при помощи критерия МакНемара с поправкой Йейтса на непрерывность для параметров BARD и BAAT.

Показатели, характеризующие вес пациентов (ИМТ, масса тела, ОТ) значительно снизились на фоне лечения, при этом у 26,3% больных отмечалось снижение ИМТ более 5%, а у 73,7% — менее 5%. HbA1c также значительно снизился ($p=0,004$), при этом у 37% больных произошло его снижение более чем на 1%, у 37% — менее чем на 1%, а у остальных 16% либо не изменился, либо повысился. Из липидных показателей значительно снизился уровень ТГ ($p=0,04$) и повысился уровень ЛПВП ($p=0,003$) (таблица 5).

На фоне лечения не было зарегистрировано статистически значимых изменений в уровне грелина и адипонектина, имелась тенденция к повышению ГИП, не достигшая статистической значимости и произошло значимое повышение уровня лептина и ГПП-1 ($p=0,020$ и $p=0,028$, соответственно) (таблица 6).

Из маркеров поражения печени отмечалось существенное снижение уровня АСТ ($p=0,02$), при том, что уровень РПНР повысился ($p=0,03$) (таблица 6). При повторной оценке расчетных шкал фиброза после лечения положительная динамика была отмечена по шкалам FIB 4 ($p=0,008$) и APRI ($p=0,013$).

На фоне лечения увеличения индекса фиброза не наблюдалось ни у одного пациента. У 5 пациентов индекс фиброза снизился, у 14 — не изменился. Была предпринята попытка выявить предикторы снижения индекса фиброза. Разница в степени снижения массы тела, ОТ, ИМТ между пациентами с фиброзом и без фиброза не была статистически значимой. В группе пациентов со снижением

индекса фиброза все пациенты были женского пола, в группе без снижения — 75% — мужчины ($p=0,024$). У пациентов со снижением индекса фиброза был отмечен значимо больший прирост концентрации ЛПВП ($+0,484 \pm 0,188$ ммоль/л) по сравнению с теми, у кого индекс фиброза не изменился ($+0,109 \pm 0,183$ ммоль/л, $p=0,001$). Учитывая разнонаправленную динамику маркеров и шкал фиброза, была оценена ее связь с динамикой основных метаболических параметров (вес, HbA1c, липиды, АД). Существенные взаимосвязи были обнаружены в отношении некоторых показателей в зависимости от выраженности снижения веса. Можно говорить о тенденции к различному изменению уровня галектина-3 между группами: $-1,40 \pm 6,48$ в группе, где изменения индекса фиброза не произошло, и $+3,20 \pm 3,95$ в группе, где изменения произошли ($p=0,075$). Различий в значениях ТИМР-1, галектина-3 и РПНР в зависимости от снижения HbA1c ($\geq 1\%$ и $<1\%$) не было. Однако у пациентов, снизивших HbA1c $\geq 1\%$ динамика галектина-3 была с тенденцией к снижению, а у не снизивших — к повышению ($\Delta -1,175$ и $+0,74$). Наиболее интересны выявленные взаимосвязи между динамикой РПНР и уровнями ГПП-1 и ГИП. Между уровнем инкретинов и РПНР выявляется сильная отрицательная корреляция (рис. 1 и 2), то есть у пациентов с исходно более высокими (сохранными) уровнями ГПП-1 и ГИП на фоне лечения отмечалось снижение содержания РПНР ($r = -0,58$, $p=0,019$ для ГПП-1 и $p=0,015$), а у пациентов с дефицитом — наоборот повышение.

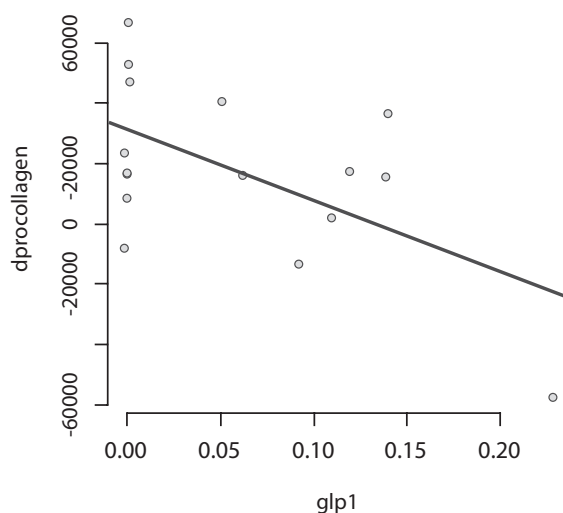
Обсуждение и заключение

Включенные в исследование пациенты представляют собой типичную когорту пациентов с СД2 и МС,

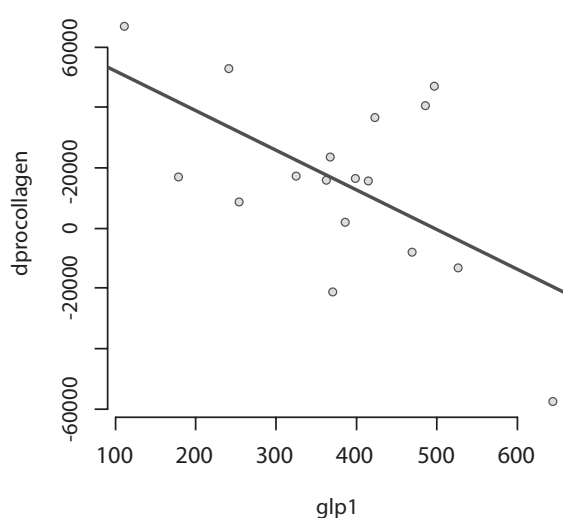
имеющих высочайший риск НАЖБП и ее прогрессии в НАСГ. Результаты анализа шкал фиброза

Рисунок 1.

Динамика уровня N-терминальный пептид проколлагена III (РПНП) в зависимости от уровня ГПП-1
ГПП-1 ($p = 0,019$; $r = -0,58$)

**Рисунок 2.**

Динамика уровня N-терминальный пептид проколлагена III (РПНП) в зависимости от уровня ГИП
ГИП ($p = 0,015$; $r = -0,58$)



свидетельствовали о наличии у них «мягкой» НАЖБП. Анализ гормонов ЖКТ (грелин, ГПП1, ГИП) и адипоцитокинов (лептин, адипонектин, галектин-3) продемонстрировал выраженный гормональный дисбаланс у данных пациентов. Уровень грелина был существенно ниже, чем у здоровых людей, что совпадает с данными литературы [14, 15] и нашими более ранними данными [32]. Его повышение в процессе лечения может свидетельствовать о улучшении чувствительности к грелину при снижении веса. Аналогично, высокий уровень лептина до лечения и его снижение в процессе терапии может свидетельствовать о исходной резистентности и улучшении чувствительности к лептину при снижении веса. Уровень ГПП1 у пациентов с СД2 продолжает оставаться предметом дискуссий: в одних исследованиях выявляли низкий уровень ГПП1 при СД2, в других не обнаруживали изменений базального уровня, но находили снижение ответа на прием глюкозы. Такие изменения были выявлены и у пациентов с НЖДП и НАСГ [33]. Описанные разногласия могут быть следствием разного уровня глюкозы натощак, разной длительности СД, влиянием терапии. В нашей группе пациентов с СД2 и ожирением с большой длительностью диабета и гипергликемией натощак на 1-м визите

уровни ГПП1 и ГИП были существенно ниже, чем у здоровых людей. В наших предшествующих исследованиях дефицит этих инкретинов являлся предиктором ответа на терапию агПП-1 [34]. Также наши пациенты имели изменения уровня маркеров фиброза: уровень галектина-3 и РПНП были значительно выше, а уровень TIMP1 — значительно ниже, чем у здоровых людей, что свидетельствует о высоком риске фиброза и его прогрессии. У обследованных нами пациентов динамика веса, HbA1c и липидов носила закономерный характер на терапии агПП1, неоднократно продемонстрированный в клинических исследованиях (снижение ИМТ, ОТ, HbA1c, ТГ и повышение ЛПВП), что подтверждает воспроизводимость этих результатов в реальной клинической практике. Между тем, лишь часть пациентов являлась «респондерами», снизив вес $\geq 5\%$ и HbA1c $\geq 1\%$. Динамика различных шкал и отдельных маркеров фиброза на фоне терапии агПП-1 лираглутидом носила гетерогенный характер. Динамика галектина-3 была связана с динамикой массы тела и была разнонаправленной у пациентов, снизивших вес $\geq 5\%$ и не снизивших: тенденция к его снижению имела только у пациентов, снизивших вес. Значимое улучшение отмечалось по шкалам FIB4, APRI, NAFLD. Шкалы BAAT и BARD

фактически не работают у пациентов с СД2 в том диапазоне ИМТ, который имелся у включенных в исследование пациентов: -1 балл по этим шкалам начисляется любому пациенту с ИМТ ≥ 28 кг/м² и даже в случае очень значимого снижения веса, например с ИМТ 40 кг/м² до ИМТ 30 кг/м², риск по этим шкалам не изменится. При этом, наличие

положительной динамики галектина-3 в группе пациентов, снизивших вес $\geq 5\%$, свидетельствует об обратном. Интересной находкой стала выявленная зависимость между исходным уровнем инкретинов и динамикой PIIINP, что позволяет рассматривать их как возможные предикторы снижения веса на терапии агППП-1.

Литература | Reference

- Shen J., Goyal A., Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiology Research and Practice*. — 2012. — 178–675.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. — 2016. — 64. — 73–84.
- Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B. et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. — 2004. — 53. — 750–5.
- Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. — 2014. — 5(3). — 211–218.
- Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. — 2010. — 59. — 969–74.
- The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* — 2012. — 142. — 1592–1609.
- Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. — 2010. — 42(7). — 503–8.
- Dvorak K., Stritesky J., Petrtyl J. et al. Use of non-invasive parameters of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice-an exploratory casecontrol study. *PLOS One*. — 2014. — 9(10):e111551. doi: 10.1371/journal.pone.0111551.
- Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. — 10th ed. 2015.
- Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. — 2007. — 45. — 846–54.
- Loaeza-del-Castillo A., Paz-Pineda F., Oviedo-Cardenas E. et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. — 2008. — 7(4). — 350–357.
- Shah A.G., Lydecker A., Murray K. et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2009. — 7 (10). — 1104–12.
- McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — 25. — 652–658.
- Shiia T., Nakazato M., Mizuta M. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2002. — 87(1). — 240–244.
- Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*. — 2010. — 95(11). — 5037–5044.
- Finan B., Müller T.D., Clemmensen C. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends in Molecular Medicine*. — May 2016. — Vol. 22 № 5. — 1–8.
- Buechler C., Haber E.M., Rein-Fischboeck L., Aslanidis C. Adipokines in Liver Cirrhosis *International Journal of Molecular Sciences*. — 2017. — 18. — 1392.
- Marchesini G., Pagotto U., Bugianesi E. et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2003. — 8(12). — 5674–9.
- Armstrong M. J., Barton D., Gaunt P. et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ Open*. — 2013. — 4. — 3(11). 2013;3:e003995. doi:10.1136/bmjopen-2013 — 003995.
- Mykhalchyshyn G., Kobyliak N., Bodnar P. Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and its association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. — 2015. — Vol. 19, № 14. — 44.
- Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. — 2013. — 57(1). — 103–11.
- Wang H., Lafdil F., Wang L. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) deficiency exacerbates carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in mice: involvement of hepatocyte STAT3 in TIMP-1 production. *Cell & Bioscience*. — 2011. — 1. — 14.
- Chiba Y., Sugawara D., Tanaka Y. et al. The Evaluation of Procollagen Type III N-Terminal Peptide (PIIINP) As a Marker of Fatty Liver Change in Obese Children and Adolescents. *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo*, April 1–4, 2016 — Boston. Presentation Number: FRI-001 Date of Presentation: April 1, 2016.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al; American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. — 2012. — 142. — 1592–609.
- Yoneda M., Sumida Y. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology*. — 2018. — 53. — 362–376.

26. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism clinical and Experimental* 65. — 2016. — 1183–1195.
27. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 Ras Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm Diabetes Care. — 2017. — 40. — 1121–1127.
28. Pappachan J.M., Babu S., Krishnan B., Ravindran M. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2017. — December 28; 5(4). — 384–393.
29. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e003995. doi:10.1136/bmjopen-2013-003995.
30. Eguchi Y. et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatology Research*. — 2014 doi: 10.1111/hepr.12351.
31. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. Уровень адипонектина показателя липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. — 2009. — 15 (3). — 309–314.
Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V., et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension*. 2009; 15(3):309–314.
32. Бабенко А.Ю., Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.В. "Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². Ожирение и метаболизм. — 2018. — 15(1). — 30–38. Tikhonenko E.V., Tsoy U.A., Vasilieva E.Yu., Babenko A.Yu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35. *Obesity and metabolism*. 2018; 15(1): 30–38. <https://doi.org/10.14341/omet2018130-38>.
33. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *International Journal of Molecular Sciences*. — 2013. — October 14 (10). — 20704–20728.
34. Бабенко А.Ю., Тихоненко Е.В., Шляхто Е.В. "Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением" Ожирение и метаболизм. — 2018. — 15(4): в печати.
Babenko A.Yu., Tikhonenko E.V., Shlyakhto E.V. Predictors of efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4) (in print).
35. Amato M.C., Giordano C., Pitrone M., Galluzzo A. A Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. — 2011. — № 10. — 183.