

Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа

О.К. ВИКУЛОВА, З.Т. ЗУРАЕВА, О.В. МИХАЛЕВА, Л.В. НИКАНКИНА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, М.В. ШЕСТАКОВА, И.И. ДЕДОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель – оценить влияние агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) на ранние маркеры поражения почек у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа.

Материалы и методы. В исследование включено 27 пациентов с СД 1-го типа с нормо- ($n=16$) и микроальбуминурией ($n=11$), находившихся на интенсифицированной инсулинотерапии аналогами человеческого инсулина. Пациенты распределены на две группы: 15 пациентов продолжили инсулинотерапию в режиме многократных инъекций на протяжении всего периода наблюдения, 12 пациентам к инсулинотерапии добавлен аГПП-1 (лираглутид) в дозе 1,2 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес. До включения в исследование и в динамике через 6 мес у всех пациентов оценивались уровень HbA1c, показатели липидного обмена, классические маркеры поражения почек (альбуминурия, креатинин, скорость клубочковой фильтрации) и биомаркеры поражения почек в плазме (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин – NGAL, молекула почечного повреждения 1-го типа – KIM-1, цистатин C, остеопонтин) и в моче (нефрин, подоцин, уромодулин, NGAL, KIM-1, коллаген IV типа, цистатин C). Уровень биомаркеров оценивался методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты. Результаты исследования показали, что в группе, получавшей инсулинотерапию в сочетании с аГПП-1, выявлено статистически значимое снижение экскреции коллагена IV типа, цистатина C, повышение экскреции уромодулина и уменьшение содержания в плазме крови остеопонтин, NGAL и цистатина C.

Выводы. Изменение уровня высокочувствительных ренальных биомаркеров свидетельствует о возможном нефропротективном эффекте терапии аГПП-1 у пациентов с СД 1-го типа на ранней стадии поражения почек.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая болезнь почек, нефропротективная терапия, инкретины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа.

Renal effects of glucagon-like peptide receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus

O.K. VIKULOVA, Z.T. ZURAEVA, O.V. MIKHALEVA, L.V. NIKANKINA, M.Sh. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA, I.I. DEDOV

Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

Summary

The purpose of our study is to assess the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1R agonists) on early markers of kidney damage in patients with type 1 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The study included 27 patients with type 1 diabetes with normo- ($n=16$) and microalbuminuria ($n=11$) on intensive insulin injection regimen with insulin analogs. Patients were divided into two groups: 15 patients continued insulin therapy throughout the follow-up period, 12 patients were given 1.2 mg GLP-1R agonist (Liraglutide) once a day in addition to the insulin therapy for 6 months. HbA1c, lipid profile, classic markers of kidney damage (albuminuria, creatinine, glomerular filtration rate); plasma (neutrophilic gelatinase-associated lipoxalin – NGAL, molecule renal damage of type 1 – KIM-1, cystatin C, osteopontin) and urinary kidney biomarkers (nephrin, podocytin, uromodulin, NGAL, KIM-1, collagen type IV, cystatin C) were evaluated prior and in dynamics at 6 months. Kidney biomarkers levels were assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. We observed a significant decrease in the urinary excretion of type IV collagen, cystatin C, increased uromodulin excretion and decrease in the plasma levels of osteopontin, NGAL and cystatin C in the group of combined insulin and GLP-1R agonist therapy.

Conclusions. Changes in the level of sensitive kidney biomarkers indicate a possible renoprotective effect of GLP-1R agonist therapy in patients with type 1 diabetes at an early stages of kidney damage.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, nephroprotective therapy, incretins, glucagon-like peptide type 1 receptor agonists.

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа
АД – артериальное давление
ДН – диабетическая нефропатия
МАУ – микроальбуминурия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рГПП-1 – рецепторы глюкагоноподобного пептида 1-го типа

СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССП – сахароснижающие препараты
HbA1c – гликированный гемоглобин
KIM-1 – молекула почечного повреждения 1-го типа
NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, по темпам роста распространенности приобретающей характер неинфекционной эпидемии. Общая численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и в 2017 г. составила 425 млн человек [1]. В Российской Федерации число паци-

ентов с СД на начало 2017 г. достигло 4,35 млн [2], что также указывает на двукратные темпы прироста за последние годы. Наибольшую угрозу при СД представляют ассоциированные сосудистые осложнения, в том числе диабетическая нефропатия (ДН). В структуре смертности пациентов с СД в России терминальная почечная недоста-

точность вследствие ДН является третьей по частоте причиной смерти у пациентов с СД 1-го типа (7,1%) и седьмой – у пациентов с СД 2-го типа (1,8%) [2]. Ведущая роль в развитии и прогрессировании этого осложнения отводится гипергликемии. Патологическое действие гипергликемии реализуется посредством сложного механизма: помимо влияния на почечную гемодинамику и функцию канальцев, гипергликемия инициирует избыточное образование активных форм кислорода, конечных продуктов гликирования и повышение экспрессии их рецепторов, активацию цитокинов, профиброгенных и ростовых факторов, полиолового и гексозаминового путей, что в конечном итоге приводит к гломерулосклерозу и нарушению функции почек [3]. Таким образом, многофакторный генез ДН расширяет спектр поиска потенциальных нефропротективных агентов, позволяющих блокировать различные механизмы их повреждения, в том числе среди инновационных классов сахароснижающих препаратов (ССП).

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) являются новым классом ССП, обладающих высокой сахароснижающей активностью с низким риском гипогликемии и дополнительным благоприятным эффектом в отношении снижения массы тела. Наряду с этим в последнее время широко обсуждаются плейотропные эффекты аГПП-1, в том числе нейро-, васкуло- и нефропротективные [4]. Предпосылкой для изучения нефропротективного действия данного класса препаратов стали данные о наличии рецепторов глюкагоноподобного пептида (rГПП-1), локализованных в различных тканях организма, в том числе в эндотелии ренальных капилляров и мезангии почек [5].

Микроальбуминурия (МАУ) является главным клиническим индикатором развития и прогрессирования ДН, однако ее чувствительность и специфичность в диагностике доклинической стадии диабетического поражения почек ограничены. Все чаще появляются данные о наличии более специфичных, чем МАУ, биомаркеров раннего поражения почек при СД [6, 7].

Пациенты с СД 1-го типа с классическим диабетическим поражением почек являются более предпочтительной моделью для изучения ДН и нефропротективных эффектов, что позволяет нивелировать неспецифическое воздействие сопутствующих факторов (артериальной гипертензии, хронических воспалительных заболеваний), наиболее часто встречающихся у пациентов с СД 2-го типа.

Целью настоящего исследования было оценить влияние терапии аГПП-1 на стандартные и высокочувствительные биомаркеры поражения почек у пациентов с СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией.

Сведения об авторах:

Зураева Замира Тотразовна – н.с. НМИЦ эндокринологии

Михалева Ольга Валентиновна – аспирант НМИЦ эндокринологии

Никанкина Лариса Вячеславовна – к.м.н., в.н.с. клинико-диагностической лаборатории НМИЦ эндокринологии

Шамхалова Минара Шамхаловна – д.м.н., зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации НМИЦ эндокринологии

Шестакова Марина Владимировна – академик РАН, д.м.н., проф., зам. директора Центра по научной работе, директор Института диабета НМИЦ эндокринологии

Дедов Иван Иванович – академик РАН, д.м.н., проф., директор НМИЦ эндокринологии, член президиума РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Минздрава России

Материалы и методы

В исследование включено 27 пациентов с СД 1-го типа, находившихся на интенсифицированной терапии аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия. Пациенты разделены на две группы: группа контроля, продолжившая терапию инсулином (8 мужчин, 7 женщин) и группа аГПП-1 (6 мужчин, 6 женщин), в которой к инсулину добавлены ежедневные инъекции лираглутида 1 раз в сутки. Стартовая доза лираглутида составляла 0,6 мг/сут в течение 2 нед с последующим увеличением дозы до 1,2 мг/сут. Период терапии составил 6 мес.

Основные критерии включения: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) <10%; экскреция альбумина на уровне A1–A2 (<300 мг/л в разовой порции мочи), сохранная функция почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ-EPI >60 мл/мин/1,73 м²); подписанное информированное согласие. Одно из основных условий участия – стабильная доза средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в течение 3 мес до и на протяжении всего периода исследования, с целью исключения влияния данного фактора на уровни ренальных маркеров.

Критерии исключения – стандартные для применения препаратов аГПП-1: беременность / кормление грудью / планирование беременности женщинами; нарушение функции печени с превышением уровнями аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы верхней границы нормы в 2,5 раза и более, хронический панкреатит или идиопатический острый панкреатит в анамнезе; диагностированное или пролеченное онкологическое заболевание в течение предыдущих 5 лет; семейный анамнез или наличие в индивидуальном анамнезе медуллярной карциномы щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии II типа. На момент включения и через 6 мес наблюдения у всех пациентов исследовались уровень гликированного гемоглобина, липидный профиль, стандартные маркеры ДН (креатинин, СКФ, альбуминурия), а также гломерулярные и тубулоинтерстициальные биомаркеры поражения почек в крови (цистатин С, нейтрофильный желатиново-ассоциированный липокалин – NGAL, молекула почечного повреждения 1-го типа – KIM-1, остеооптин) и в моче (коллаген IV типа, нефрин, подоцин, уромодулин, цистатин С, NGAL, KIM-1). На время исследования пациенты из группы терапии обеспечивались исследуемым препаратом аГПП-1 лираглутид (Виктоза, NovoNordisk) при ежемесячных визитах к врачу-исследователю в течение 6 мес. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета от 13.11.2013 г. (выписка из протокола №11-13).

Стандартное лабораторное обследование проводилось на базе биохимической лаборатории ФГБУ НМИЦ эндокринологии. Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин определяли в утренней порции мочи иммунотурбодиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter по методике производителя. Анализ плазменных и мочевых биомаркеров проводился методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирм: BioVendor (NGAL, цистатин С, уромодулин), USCN (KIM-1, подоцин), eBioscience (TGF-

Контактная информация:

Викулова Ольга Константиновна – к.м.н., зав. отд-нием эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета, ведущий научный сотрудник НМИЦ эндокринологии; тел.: +7(495)668-20-77; e-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882

$\beta 1$, VEGF-A, остеопонтин), BCM Diagnostics (коллаген IV типа), Cusabio (нефрин). Оптическая плотность образцов оценивалась при длине волны 450 нм с использованием автоматического планшетного ELISA ридера Victor2TM (Perkin Elmer, США). Вычисление концентрации осуществляли с использованием программы Workout 2.5 (Perkin Elmer, Англия). Уровни мочевых биомаркеров нормализованы по уровню креатинина.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ SPSS v. 9 Statistics. Использовались методы непараметрического статистического анализа: анализ таблиц сопряженности с помощью критерия хи-квадрат, непараметрический U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, в том числе для проведения посттерапевтических сравнений. Выборочные параметры представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей], n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Исходные характеристики пациентов представлены в **табл. 1**. На момент включения в исследование все пациенты были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным параметрам. Через 6 мес терапии уровень HbA1c, индекс массы тела, показатели артериального давления (АД) между группами не различались. В группе аГПП-1 + инсулин отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c по сравнению с исходными данными ($p=0,02$), в то время как в группе инсулинотерапии уровень HbA1c в динамике не изменился ($p=0,68$). При проведении перекрестного межгруппового анализа статистически значимых различий по данному параметру не выявлено ($p=0,322$, критерий Манна-Уитни). Показатели фильтрационной функции почек (креатинин, СКФ СКД-ЕР1) и альбуминурия в каждой из групп и между группами до и после терапии достоверно не различались (**см. табл. 1**).

Анализ уровня мочевых биомаркеров до и после терапии выявил следующие статистически значимые различия: снижение уровня коллагена IV типа ($p=0,019$) и повышение уровня уромодулина ($p=0,009$) в группе аГПП-1 + инсулин. Уровень экскреции нефрина после терапии достоверно снижался в группе аГПП-1 + инсулин, однако межгрупповые различия не достигали статистической значимости ($p=0,052$). Различий в уровне экскреции подоцина ($p=0,065$) и КИМ-1 ($p=0,157$) не выявлено (**табл. 2**).

В уровне биомаркеров плазмы крови отмечалось достоверное снижение NGAL ($p=0,037$), остеопонтинина ($p=0,008$) и цистатина С ($p=0,013$) в группе аГПП-1 (**табл. 3**).

При проведении рангового анализа статистически значимых корреляций между уровнем биомаркеров и показателями метаболической компенсации (гликированный гемоглобин, липиды) не получено.

Обсуждение

В нашем исследовании по оценке влияния терапии аГПП-1 получены достоверные различия в уровне ряда биомаркеров, которые в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее чувствительных и ранних маркеров поражения почек [8].

Получены данные о снижении экскреции уровня коллагена – маркера гломерулосклероза, что может быть об-

условлено уменьшением тканевого воспаления и экспансии мезангиальной ткани. Предполагается, что протективный эффект аГПП-1 в отношении функции почек обусловлен уменьшением оксидативного стресса и воспаления [9, 10].

Данные эффекты терапии аГПП-1 продемонстрированы в экспериментальных исследованиях, показавших снижение выработки провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в культуре клеток мезангия, что сопровождалось улучшением клинических и морфологических эквивалентов поражения почек (выраженности гломерулярного склероза) [11–13].

Установлено, что экспрессия рГПП-1 у мышей с индуцированным СД снижается по сравнению с особями без диабета [4]. При этом ранние морфологические изменения, характерные для ДН, опосредуются дефицитом рГПП-1. Это продемонстрировано на модели СД у мышей с knock-out-мутацией гена *рГПП-1* (-/рГПП). У таких животных отмечались более выраженное увеличение мезангиальной матрикса и содержания фибронектина в стенке капилляров, снижение количества подоцитов и увеличение толщины базальной мембраны клубочков по сравнению с обычной линией мышей с СД [14]. В свою очередь, введение животным аГПП-1 приводило к подавлению образования активных форм кислорода в мезангиальных клетках, значимому снижению клубочковой гипертрофии и мезангиальной экспансии матрикса за счет уменьшения аккумуляции коллагена IV типа.

Как известно, характерным структурным нарушением при ДН является поражение клубочков и межклеточной ткани с накоплением межклеточного матрикса и формированием гломерулярного фиброза – сложного процесса, в который вовлечены многие молекулы и клетки. Однако по-прежнему дискуссионным остается вклад различных структур в последовательность патологических изменений в почках при СД. Ряд авторов предполагают, что тубулопатия предшествует поражению клубочков и является более ранним признаком диабетического поражения почек, приводя к компенсаторному увеличению тубулярной массы, размеров и массы почек [15].

Уромодулин – гликопротеин, секретирующийся в клетках петли Генле, у здоровых лиц в больших количествах выделяется с мочой. Установлено, что при гипергликемии отложение депозитов гликогена, в том числе в ткани почек, приводит к снижению экспрессии уромодулина при ДН [16]. Предполагается роль этого белка в качестве маркера повреждения дистальных канальцев, отражающего количество интактных клеток канальцев и реальную почечную массу в большей степени, чем СКФ. В нашем исследовании получены данные о повышении экскреции уромодулина в группе лираглутида, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте аГПП-1.

Одним из главных факторов прогрессирования дегенеративных изменений в клубочках при ДН является внутриклубочковая гипертензия, ведущая к реорганизации актинового цитоскелета подоцитов, очень чувствительных к механическому растяжению [17]. Было показано, что содержание остеопонтинина, ответственного за резистентность подоцитов к растяжению, повышается при СД [18]. Применение аГПП-1 в нашем исследовании сопровождалось уменьшением в моче уровня не только остеопонтинина, но и нефрина – одного из ранних маркеров повреждения подоцитарного аппарата. Кроме того, применение аГПП-1 у пациентов с СД сопровождалось снижением содержания в плазме крови уровня островоспалительного энзима NGAL, а также высокочувствительного маркера клубочковой фильтрации цистатина С, что может отражать положи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов до и через 6 мес терапии

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа аГПП-1 + инсулин (n=12)	Межгрупповые различия, p (Манна–Уитни)
ИМТ, кг/м ² :			
исходно	23 [21; 26]	27,5 [21; 38]	0,302
через 6 мес	23 [21; 26]	25,5 [21; 34]	0,859
p (Вилкоксон)	0,895	0,742	
Систолическое АД, мм рт. ст.:			
исходно	120 [105; 130]	120 [110; 135]	0,470
через 6 мес	125 [112; 132]	120 [110; 128]	0,665
p (Вилкоксон)	0,802	0,905	
Диастолическое АД, мм рт. ст.:			
исходно	70 [70; 85]	80 [70; 90]	0,382
через 6 мес	80 [70; 82]	80 [75; 85]	0,885
p (Вилкоксон)	0,796	0,945	
HbA1c, %			
исходно	7,5 [6,9; 8,6]	8,6 [7,4; 9,5]	0,307
через 6 мес	7,6 [6,9; 9,1]	7,2 [6,9; 7,8]	0,322
p (Вилкоксон)	0,787	0,02	
Креатинин, мкмоль/л:			
исходно	75,2 [69; 91,9]	73 [66,2; 99,0]	0,513
через 6 мес	74,4 [74,0; 89,0]	82,0 [71,9; 89,0]	0,757
p (Вилкоксон)	0,628	0,610	
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² :			
исходно	98 [89,2; 109,0]	106 [97,3; 107,2]	0,470
через 6 мес	96,5 [83,5; 115]	102 [98; 110]	0,360
p (Вилкоксон)	0,871	0,745	
Мочевая кислота, мкмоль/л:			
исходно	324 [278; 373]	300 [274; 324]	0,548
через 6 мес	304 [278; 488]	271 [251; 294]	0,051
p (Вилкоксон)	0,512	0,052	
Холестерин, ммоль/л:			
исходно	4,2 [3,9; 5,0]	4,5 [4,1; 5,0]	0,462
через 6 мес	4,6 [4,0; 5,0]	4,3 [4,1; 4,8]	0,626
p (Вилкоксон)	0,504	0,622	
Альбумин в моче:			
исходно	8,5 [5,0; 31,0]	8,0 [5,0; 36,0]	0,270
через 6 мес	11,0 [6,0; 39,0]	10,0 [6,0; 36,0]	0,063
p (Вилкоксон)	0,098	0,088	
Альбумин/креатинин, мг/ммоль:			
исходно	0,88 [0,30; 0,98]	0,34 [0,30; 1,18]	0,825
через 6 мес	0,80 [0,56; 0,94]	0,68 [0,28; 1,01]	0,125
p (Вилкоксон)	0,715	0,057	

Примечание. В табл. 1–3: выборочные параметры представлены как медианы [25-й; 75-й перцентили], n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

тельное влияние терапии непосредственно на функциональное состояние почек.

Нефропротективные свойства терапии аГПП-1 подтверждены в крупном международном исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), одной из конечных точек которого являлась оценка влияния аГПП-1 лираглутида на микрососудистые исходы у пациентов с СД 2-го типа. Исследование показало снижение частоты развития комбинированной точки почечных исходов: развития микроальбуминурии, удвоения уровня креатинина, терминальной почечной недостаточности или ренальной смерти в группе лираглутида (1,5 против 1,9 случая на 100 пациенто-

лет наблюдения, относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p=0,003$). Отсутствие значимых различий в уровне HbA1c между исследуемыми группами позволяет предполагать наличие у аГПП-1 прямого нефропротективного действия, независимого от гликемического контроля [19].

Заключение

Таким образом, полученные данные о динамике уровня высокочувствительных ренальных биомаркеров свидетельствуют о нефропротективном эффекте аГПП-1 у пациентов с СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией при добавлении лираглутида к инсулинотерапии, что открывает

Таблица 2. Динамика мочевых биомаркеров до и через 6 мес терапии

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа аГПП-1 + инсулин (n=12)	Межгрупповые различия, p (Манна–Уитни)
NGAL/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	0,60 [0,42; 1,93]	1,70 [1,45; 3,10]	0,423
через 6 мес	0,31 [0,13; 0,451]	0,65 [0,34; 0,70]	0,013
p (Вилкоксон)	0,321	0,058	
КИМ-1/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	68,00 [35,04; 150,32]	115,24 [35,04; 292,71]	0,443
через 6 мес	45,46 [22,35; 45,90]	54,75 [27,63; 77,50]	0,157
p (Вилкоксон)	0,605	0,032	
Цистатин С/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	1,42 [0,24; 2,9]	1,37 [0,14; 2,3]	0,403
через 6 мес	0,88 [0,46; 2,09]	0,31 [0,23; 0,73]	0,501
p (Вилкоксон)	0,411	0,032	
Подоцин/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	0,27 [0,18; 0,44]	0,31 [0,21; 0,56]	0,260
через 6 мес	0,44 [0,19; 0,90]	0,16 [0,11; 0,70]	0,065
p (Вилкоксон)	0,320	0,059	
Нефрин/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	0,13 [0,09; 0,15]	0,22 [0,19; 0,39]	0,595
через 6 мес	0,11 [0,09; 0,15]	0,09 [0,02; 0,0,7]	0,052
p (Вилкоксон)	0,830	0,0201	
Уромодулин/креатинин, мг/л:			
исходно	1,95 [0,38; 2,56]	2,90 [2,56; 6,53]	0,063
через 6 мес	0,60 [0,25; 1,72]	8,09 [2,83; 15,21]	0,009
p (Вилкоксон)	0,047	0,017	
Коллаген/креатинин, нг/ммоль:			
исходно	0,28 [0,14; 0,66]	0,44 [0,15; 1,96]	0,816
через 6 мес	0,42 [0,17; 0,49]	0,17 [0,09; 0,40]	0,019
p (Вилкоксон)	0,320	0,042	

Таблица 3. Динамика биомаркеров крови через 6 мес терапии

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа аГПП-1 + инсулин (n=12)	Межгрупповые различия, p (Манна–Уитни)
NGAL, нг/мл:			
исходно	40,6 [24,2; 60,5]	29,0 [27,2; 42,1]	0,624
через 6 мес	54,7 [36,2; 58,5]	33,1 [20,0; 39,6]	0,037
p (Вилкоксон)	0,620	0,456	
Цистатин С, мг/л:			
исходно	1,27 [0,76; 1,46]	1,18 [0,78; 1,35]	0,660
через 6 мес	0,99 [0,95; 1,05]	0,27 [0,19; 0,81]	0,013
p (Вилкоксон)	0,715	0,023	
Остеопонтин, нг/мл:			
исходно	113,92 [75,50; 161,54]	126,89 [45,38; 161,54]	0,698
через 6 мес	98,89 [74,16; 112,70]	38,20 [32,30; 41,23]	0,008
p (Вилкоксон)	0,563	0,020	

дополнительные перспективы нефропротективного действия сахароснижающей терапии.

В качестве механизма нефропротекции, опосредованной ГПП-1, можно предполагать увеличение количества рГПП-1 в ткани почек, противовоспалительный и антиоксидативный эффекты. Для оценки долгосрочных эффектов, в том числе на показатели фильтрационной функции и структурные изменения ткани почек, требуется проведение дополнительных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания «Взаимодействие генетических, эпигенетических, метаболических и воспалительных факторов развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета, в том числе после хирургически индуцированной ремиссии сахарного диабета (2017–2019)».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF. IDF Diabetes Atlas; 2018. <https://doi:10.1289/image.ehp.v119.i03>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: Clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellit*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8664
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;7(12):2032-45. doi: 10.2215/CJN.11491116
4. Salvador J, Andrada P. Extrapancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: an open window towards new treatment goals in type 2 diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 2:28-34. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70106-X
5. Websky K, Reichetzedler C, Hocher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(1):54-60. doi: 10.1097/01.mnh.0000437542.77175.a
6. Шестакова М.В., Викулова О.К. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета 2 типа. *Врач*. 2012;(8):2-6 [Shestakova MV, Vikulova OK. Innovations in the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2012;(8):2-6 (In Russ.)].
7. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2012;(2):38-45. [Lebedeva NO, Vikulova OK. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellit*. 2012;(2):38-45 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5517
8. Gemma C, Gerard M, Christian D. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014;15(6):763-76. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.763
9. Hocher B, Reichetzedler C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP-4 inhibitors – from preclinical development to clinical research. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):65-84. doi: 10.1159/000339028
10. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*. 2012;61(10):1422-34. doi: 10.1016/j.metabol.2012.03.002
11. Chang JT, Liang YJ, Hsu CY, Chen CY, Chen PJ, Yang YF, Chen YL, Pei D, Chang JB, Leu JG. Glucagon-like peptide receptor agonists attenuate advanced glycation end products-induced inflammation in rat mesangial cells. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;24(1):67. doi: 10.1186/s40360-017-0172-3
12. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective Effects of GLP-1 on Glomerular Endothelium and Its Inhibition by PKC β Activation in Diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2967-79. doi:10.2337/db11-1824
13. Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide Reduces Urinary Transforming Growth Factor- β 1 and Type IV Collagen Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):483-8. doi: 10.1159/000337929
14. Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi SI. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. *Metabolism*. 2011;60(9):1271-7. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.010
15. Zeni L, Norden AGW, Cancarini G, Unwin RJ. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J Nephrol*. 2017;30(6):701-17. doi: 10.1007/s40620-017-0423-9
16. Lou NJ, Ni YH, Jia HY, Deng JT, Jiang L, Zheng FJ, Sun AL. Urinary Microvesicle-Bound Uromodulin: A Potential Molecular Biomarker in Diabetic. *Kidney Dis*. 2017;2017:3918681. doi: 10.1155/2017/3918681
16. Zobel EH, von Scholten BJ, Lindhardt M, Persson F, Hansen TW, Rossing P. Pleiotropic effects of liraglutide treatment on renal risk factors in type 2 diabetes: Individual effects of treatment. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):162-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.016
17. Mundel P. Podocytes and the quest for precision medicines for kidney diseases. *Pflugers Arch*. 2017;469(7-8):1029-37. doi: 10.1007/s00424-017-2015-x
18. Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, Thomas MC, Bjerre M, Soropaavonen A, Tolonen N, Sandholm N, Flyvbjerg A, Harjutsalo V, Groop PH; FinnDiane Study Group. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardio-vascular disease, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2593-600. doi: 10.2337/dc14-0065
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827

Поступила 09.02.2018