

## 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 С, остеопонтин) и в моче (нефрин, подоцин, уромодулин, NGAL, KIM-1, коллаген IV типа, цистатин С). 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 С, повышение экскреции уромодулина и уменьшение содержания в плазме крови остеопонтин, NGAL и цистатина С.

**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

О.К. 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. НИИЦ эндокринологии

*Михалева Ольга Валентиновна* – аспирант НИИЦ эндокринологии

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

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

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

*Дедов Иван Иванович* – академик РАН, д.м.н., проф., директор НИИЦ 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 м<sup>2</sup>); 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, уромулин, 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 НИИЦ 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, уромулин), 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 НИИЦ эндокринологии; тел.: +7(495)668-20-77; e-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882

β1, 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 уромулина (*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), остеопонтин (*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 уромулина 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 уромулина 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 остеопонтин, ответственного за резистентность подоцитов к растяжению, повышается при СД [18]. Применение аГПП-1 в нашем исследовании сопровождалось уменьшением в моче уровня не только остеопонтин, 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 <sup>2</sup> :			
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	
НbA1c, %			
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 (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> :			
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 НbA1c 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;18(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  $\beta$  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- $\beta$ 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