

Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки

И.А. Скляник[✉], М.В. Шестакова

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

Аннотация

Актуальность. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются инновационными препаратами, эффективно снижающими уровень гликемии и избыточный вес у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Однако практически не определены критерии, позволяющие прогнозировать сахароснижающий эффект этой группы препаратов.

Цель. Оценить факторы, способствующие достижению нормализации гликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при добавлении к сахароснижающей терапии (СТ) препарата из группы арГПП-1 лираглутида 3,0 мг/сут.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование. Объектами исследования выступили пациенты с СД 2 и ожирением ($n=22$). К текущей СТ пациентов был добавлен лираглутид 3,0 мг/сут. Исходно исследованы показатели углеводного обмена, гормонов инкретиновой системы натощак и в течение теста со смешанной пищей, инсулинорезистентности с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, композитного состава тела. Через 9 мес терапии повторены все исследования и проведен поиск возможных предикторов нормализации углеводного обмена.

Результаты. Индекс массы тела пациентов снизился с 42,4 [37,7; 45,0] до 35,9 [33,0; 40,9] кг/м². Уровни глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина снизились с 9,02 [7,40; 11,37] ммоль/л и 7,85 [7,43; 8,65]% до 5,90 [5,12; 6,18] ммоль/л и 6,40 [5,90; 6,60]% соответственно. Нормогликемии достигли 14 (63,6%) пациентов. Инсулинорезистентность, согласно клэмп-тесту, не изменилась на протяжении 9 мес исследования. Базальные концентрации окситомодулина, глицентина и площади под кривой ГПП-1, окситомодулина, глицентина значимо снизились через 9 мес после назначения лираглутида. Прогностическим маркером достижения нормогликемии при терапии лираглутидом 3,0 мг/сут является уровень эндогенного ГПП-1 >5,5 пмоль/л до назначения терапии арГПП-1.

Заключение. Концентрация эндогенного ГПП-1 до назначения терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг/сут может быть использована для прогнозирования сахароснижающего эффекта препарата и возможности достижения нормогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лираглутид 3 мг, инкретиновая система, нормализация гликемии, глюкагоноподобный пептид-1
Для цитирования: Скляник И.А., Шестакова М.В. Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1203–1208. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201070

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day

Igor A. Sklyanik[✉], Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are innovative drugs that effectively reduce glycemic levels and overweight in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the criteria for predicting the hypoglycemic effect of this group of drugs have not been practically defined.

Aim. To assess the factors contributing to the achievement of the glycemia normalization in patients with diabetes mellitus and obesity by adding to antihyperglycemic therapy (AT) a drug from the GLP-1 RA group – liraglutide 3.0 mg per day.

Materials and methods. A single-center, prospective, non-randomized study was provided. The objects of the study were patients with T2DM and obesity ($n=22$). Liraglutide 3.0 mg per day was added to the current AT of patients. Initially, the parameters of carbohydrate metabolism, hormones of the incretin system on an empty stomach and during the mixed-meal test, insulin resistance using the euglycemic hyperinsulinemic clamp test, and body composition were studied. After 9 months of therapy, all studies were repeated and a search for possible predictors of the carbohydrate metabolism normalization was made.

Results. The body mass index of patients decreased from 42.4 [37.7; 45.0] to 35.9 [33.0; 40.9] kg/m². Fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels decreased from 9.02 [7.40; 11.37] mmol/L and 7.85 [7.43; 8.65]% up to 5.90 [5.12; 6.18] mmol/L and 6.40 [5.90; 6.60]%, respectively. 14 (63.6%) patients reached normoglycemia. Insulin resistance according to the clamp test did not change over the study. Basal concentrations of oxyntomodulin, glycentin and the area under the GLP-1, oxyntomodulin, glycentin curve significantly decreased 9 months after liraglutide administration. The prognostic marker of the achievement of normoglycemia during therapy with liraglutide 3.0 mg/day is the level of endogenous GLP-1 >5.5 pmol/L before the appointment of arGPP-1 therapy.

Conclusion. The concentration of endogenous GLP-1 before the appointment of liraglutide therapy at a dose of 3.0 mg per day can be used for prediction the drug hypoglycemic effect and achieving normoglycemia possibility.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, liraglutide 3 mg, incretin system, glycemia normalization, glucagon-like peptide-1

For citation: Sklyanik IA, Shestakova MV. Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1203–1208. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201070

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Скляник Игорь Александрович – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». Тел.: +7(906)039-47-47; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7768-4717

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир., ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

[✉]Igor A. Sklyanik. E-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7768-4717

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Введение

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) в Российской Федерации неуклонно увеличивается. По состоянию на 01.01.2021 на диспансерном учете состоит 4,8 млн пациентов с СД 2 [1].

В условиях постоянно увеличивающегося количества пациентов с СД 2 крайне важна разработка персонализированного подхода к назначению сахароснижающей терапии (СТ). Современная диабетология идет в направлении персонализации: в клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» [2] цели лечения СД 2 зависят от возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний, в рекомендациях ADA 2021 рассматривается вопрос о выборе СТ в зависимости от сердечно-сосудистых рисков, наличия хронической болезни почек и др. [3]. Проведено достаточно большое количество фармакогенетических исследований, предметом которых является изучение лучшего (или худшего) ответа на терапию при наличии тех или иных полиморфизмов [4].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – одна из наиболее современных групп сахароснижающих препаратов, сочетающая эффекты снижения гликемии, веса и некоторые другие плейотропные действия. Терапия арГПП-1, в частности лираглутидом, связана с индуцированной секрецией инсулина, ингибированием секреции глюкагона, значимой потерей веса, в результате чего эффективно снижается гипергликемия у пациентов с СД 2. Однако в настоящее время данных о факторах, потенцирующих сахароснижающий эффект препаратов группы арГПП-1, накоплено недостаточно.

Цель исследования – оценить факторы, способствующие достижению нормализации гликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при добавлении к текущей СТ лираглутида 3,0 мг/сут.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз СД 2;
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- беременность или период лактации;
- установленное симптоматическое ожирение;
- применение препаратов группы арГПП-1 за 6 мес до включения в исследование;
- базис-болюсная инсулинотерапия (прандиальными и базальными инсулинами совместно);
- отсутствие возможности у пациентов проводить запланированные визиты.

Условия и продолжительность исследования. Исследование проведено на базе лаборатории клэмп-технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2016 по 2019 г.

Описание медицинских вмешательств. Всем пациентам дополнительно к текущей СТ назначен арГПП-1 лираглутид. Стартовая доза составила 0,6 мг/сут с последующим увеличением дозы по 0,6 мг еженедельно до достижения 3,0 мг/сут через 5 нед терапии. Продолжительность терапии лираглутидом в максимальной дозе 3,0 мг/сут составила 9 мес. Всем пациентам до назначения терапии проведены следующие исследования:

- определение основных антропометрических параметров (рост, вес, ИМТ, окружность талии – ОТ);

- тест со смешанной пищей с определением уровня гликемии, гормонов инкретинового ряда (глюкагоноподобный пептид-1 – ГПП-1, глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид – ГИП, глюкагон, глицентин, оксинтомодулин) на 0, 30 и 120-й минутах теста (с определением площади под кривой в течение теста, area under curve – AUC). Для проведения теста мы использовали смесь Oral Impact (Nestle Health Science, Швейцария): в одной порции смеси (237 мл) содержится 18 г белков, 9,2 г жиров, 44,8 г углеводов;
- анализ крови на гликированный гемоглобин (HbA_{1c});
- эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест для определения уровня инсулинорезистентности;
- оценка композитного состава тела (количество висцеральной жировой ткани, общее количество жира).

Через 9 мес у всех пациентов повторены все перечисленные исследования и проведен поиск возможных предикторов нормализации углеводного обмена.

Методы регистрации исходов. Анализ глюкозы сыворотки проведен с помощью биохимического анализатора Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, США) стандартными наборами фирмы. ГПП-1, глюкагон, глицентин определены методом иммуноферментного анализа с помощью набора Mercodia (Швеция), оксинтомодулин – Cusabio (США), ГИП – Cloud-Clone Corp (США). Иммуноферментный анализ проведен с помощью флуориметра VICTOR2 (PerkinElmer, США). Иммунореактивный инсулин определяли в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами. HbA_{1c} определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США). Клэмп-тест проведен по классической методике R. DeFronzo и соавт. [5]. Более подробно о методике проведения теста можно прочесть в нашей предыдущей работе [6]. Для определения композитного состава тела всем больным проведена биоимпедансометрия (Body composition analyzer Tanita MC-780MA, TANITA Corporation, Япония).

Нормализацией гликемии считалось достижение HbA_{1c} $< 6,0\%$, глюкозы плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л, глюкозы плазмы через 120 мин после проведения теста со смешанной пищей $< 7,8$ ммоль/л.

Этическая экспертиза. Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одобрил проведение настоящего исследования (выписка из протокола №16 от 12 октября 2016 г.). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа использована программа IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM, USA, 2015).

Распределения количественных признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3-й квартили) – Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. При анализе зависимых выборок использован критерий Уилкоксона. U-критерий Манна–Уитни применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок.

В качестве предикторов нормализации гликемии у пациентов выбраны параметры, показавшие статистически значимые отличия при одномерном анализе. Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой (ROC) и критерия Юдена.

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Исходные антропометрические показатели пациентов**Table 1. Baseline anthropometric parameters of patients**

Показатель	Лири (n=22)
Возраст, лет	51,0 [48,0; 54,5]
Масса тела, кг	113 [103; 145]
Рост, см	169 [161; 181]
ИМТ, кг/м ²	42,4 [37,7; 45,0]
ОТ, см	122 [117,0; 127,0]

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: результаты представлены в виде Me [Q1; Q3].

Результаты

В настоящее исследование включены 22 пациента (11 мужчин, 11 женщин) с СД 2 и ожирением. Продолжительность СД у пациентов составила 9,5 [7,0; 12,0] года, длительность ожирения – 20,0 [14,8; 24,5] года.

Антропометрические показатели пациентов указаны в табл. 1.

На рис. 1 отражена структура СТ до назначения лираглутида в дозе 3,0 мг/сут.

Метформин принимали 14 (63,6%) пациентов, препараты сульфонилмочевины – 13 (59,1%) пациентов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – 5 (22,7%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 9 (40,9%) пациентов, инсулин длительного действия – 5 (22,7%) пациентов.

ИМТ пациентов за 9 мес исследования снизился с 42,4 [37,7; 45,0] до 35,9 [33,0; 40,9] кг/м², $p < 0,001$. ОТ уменьшилась со 122 [117; 127] до 113 [109; 119] см, $p < 0,001$.

Глюкоза сыворотки натощак снизилась с 9,02 [7,40; 11,37] до 5,90 [5,12; 6,18] ммоль/л, гликемии на 120-й минуте теста – с 11,31 [9,39; 14,24] до 7,16 [6,11; 7,75] ммоль/л, HbA_{1c} – с 7,85 [7,43; 8,65] до 6,40 [5,90; 6,60]%, везде $p < 0,001$.

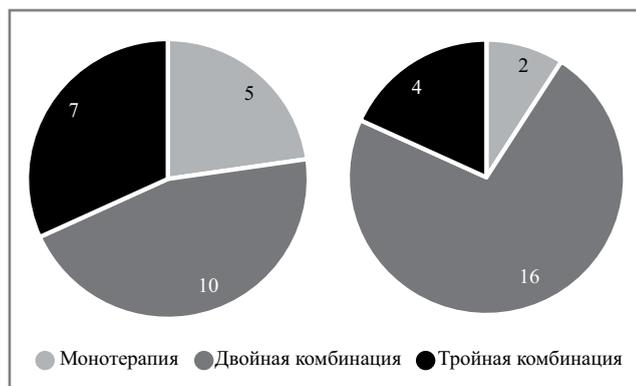
Таблица 2. Базальная концентрация гормонов инкретинового ряда до и через 9 мес после назначения лираглутида 3,0 мг/сут**Table 2. Basal concentration of incretin hormones before and 9 months after administration of the liraglutide 3.0 mg per day**

Показатель	До вмешательства (n=22)	9 мес (n=22)	p
Глюкагон, пмоль/л	7,82 [6,28; 8,80]	7,74 [6,08; 8,48]	0,758
ГПП-1, пмоль/л	7,31 [5,34; 8,43]	6,64 [5,11; 7,54]	0,149
ГИП, пг/мл	601 [558; 626]	581 [531; 611]	0,095
Оксинтомодулин, нг/мл	0,71 [0,50; 0,94]	0,55 [0,41; 0,81]	0,028
Глицентин, пмоль/л	22,7 [18,5; 28,4]	20,9 [14,1; 26,0]	0,020

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: применен критерий Уилкоксона. Полужирным выделены статистически значимые значения.

Таблица 3. Площадь под кривой секреции гормонов инкретинового ряда в ходе теста со смешанной пищевой нагрузкой до и через 9 мес после назначения лираглутида 3,0 мг/сут**Table 3. The area under the curve of incretin hormones secretion during a mixed-meal test before and 9 months after administration of the liraglutide 3.0 mg per day**

Показатель	До вмешательства (n=22)	Через 9 мес (n=22)	p
Глюкагон	21,9 [17,6; 27,6]	20,1 [15,9; 27,1]	0,028
ГПП-1	32,9 [24,9; 43,8]	27,1 [22,6; 40,6]	0,019
ГИП	1192 [1107; 1243]	1154 [1051; 1224]	0,554
Оксинтомодулин	1,74 [1,35; 2,29]	1,60 [1,36; 2,12]	0,043
Глицентин	77,5 [59,7; 93,8]	68,5 [52,0; 85,4]	0,001

**Рис. 1. Структура СТ до (слева) и через 9 мес после (справа) назначения препарата арГПП-1 лираглутида 3,0 мг/сут.****Fig. 1. The hypoglycemic structure before (left) and 9 months after (right) administration of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide 3.0 mg per day.**

Через 9 мес наблюдения у 16 (72,7%) пациентов отмечена вся сопутствующая СТ, за исключением лираглутида 3,0 мг/сут. Всего 4 (18,2%) пациента получали двойную комбинацию препаратов (дополнительно к арГПП-1 – метформин) и 2 (9,1%) – тройную (дополнительно метформин и препараты группы инГЛТ-2); рис. 1. Нормогликемии при применении лишь лираглутида в дозе 3,0 мг/сут через 9 мес достигли 14 (63,6%) пациентов.

По данным проведенного эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста уровень М-индекса значимо не изменился и составил исходно и через 9 мес лечения 1,88 [0,92; 2,40] и 1,86 [1,10; 2,90] мг/кг в минуту ($p > 0,05$) соответственно.

В табл. 2, 3 представлены данные об изменении базальной концентрации гормонов инкретинового ряда и площади под кривой в течение теста со смешанной пищевой нагрузкой.

Таблица 4. Сравнение исходных показателей пациентов, достигших и не достигших нормогликемии на фоне терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг/сут**Table 4.** Comparison of the baseline parameters of patients who achieved and did not achieve normoglycemia during therapy with liraglutide 3.0 mg per day

Показатель	Пациенты, не достигшие нормогликемии (n=8)	Пациенты, достигшие нормогликемии (n=14)	p
Возраст, лет	53,0 [48,5; 58,5]	51,5 [48,3; 57,5]	0,616
Масса тела, кг	113 [104; 140]	118 [104; 147]	0,714
Рост, см	163 [160; 179]	172 [162; 181]	0,441
ИМТ, кг/м ²	43,2 [38,8; 45,1]	41,1 [36,6; 44,2]	0,441
ОТ, см	125 [118; 127]	121 [117; 128]	0,714
Длительность СД, годы	9,5 [7,5; 12,8]	10,0 [8,0; 13,5]	0,159
Длительность ожирения, годы	18,5 [15,3; 20,2]	19,2 [16,5; 23,3]	0,086
Общий процент жира	43,3 [39,5; 46,7]	41,3 [38,5; 46,5]	0,482
Площадь висцерального жира, см ²	210 [163; 255]	195 [128; 233]	0,525
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	9,02 [7,77; 12,2]	8,9 [6,9; 11,4]	0,482
Гликемия, 120 мин, ммоль/л	11,0 [9,1; 13,1]	11,8 [9,3; 14,6]	0,616
HbA _{1c} , %	8,05 [7,5; 9,3]	7,7 [7,2; 8,7]	0,365
M-индекс, мг/кг в минуту	1,81 [0,96; 2,19]	1,88 [0,9; 2,86]	0,815
Глюкагон, пмоль/л	7,37 [3,81; 8,68]	8,06 [6,53; 9,13]	0,402
ГПП-1, пмоль/л	5,18 [4,16; 7,64]	7,88 [6,69; 9,33]	0,029
ГИП, пг/мл	607 [540; 688]	600 [559; 622]	0,402
Оксинтомодулин, нг/мл	0,76 [0,59; 1,04]	0,67 [0,47; 0,88]	0,482
Глицентин, пмоль/л	20,0 [13,8; 25,9]	23,8 [19,8; 30,0]	0,127
AUC глюкагон	23,5 [15,7; 27,9]	21,4 [17,6; 28,7]	0,764
AUC ГПП-1	30,4 [18,0; 44,3]	32,9 [27,9; 43,4]	0,616
AUC ГИП	1180 [1047; 1300]	1193 [1113; 1223]	0,920
AUC оксинтомодулин	1,89 [1,15; 2,59]	1,74 [1,35; 2,17]	0,664
AUC глицентин	59,1 [46,8; 76,9]	66,1 [52,8; 80,4]	0,091

Нами проведен анализ факторов, способствующих достижению нормогликемии на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут. Для этого мы сравнили исходные значения в группе пациентов, достигших и не достигших нормализации гликемии на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут (табл. 4).

Таким образом, единственным достоверным предиктором нормализации углеводного обмена в нашем исследовании был уровень эндогенного ГПП-1 до назначения терапии арГПП-1. С помощью расчета операционной кривой (ROC) и критерия Юдена определено пороговое значение ГПП-1 – 5,501 пмоль/л. Чувствительность метода – 92,86% (95% доверительный интервал 66,1–99,8), специфичность – 62,5% (95% доверительный интервал 24,5–91,5).

Обсуждение

В нашей работе показано, что одним из основных факторов, влияющих на достижение нормогликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при назначении арГПП-1 лираглутида в дозе 3,0 мг/сут, является уровень эндогенного ГПП-1 до назначения лечения более 5,501 пмоль/л. Одновременно с этим нами показано, что при назначении арГПП-1 снижается уровень секреции гормонов инкретинового ряда – ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина.

Возможность достижения нормогликемии и даже ремиссии СД 2 при применении лираглутида показана в ряде

работ. В исследовании J. Kesavadev и соавт. показано, что у пациентов с впервые выявленным СД 2, которым назначена терапия лираглутидом и метформином, HbA_{1c} снизился с 8,27 до 5,96%. При этом у 74% пациентов, включенных в исследование, вся СТ в последующем отменена в течение 6–8 мес, т.е. пациенты достигли ремиссии СД [7]. В нашей работе длительность СД составила 9,5 года (в группе пациентов, достигших нормогликемии, – 10 лет), в связи с чем полная отмена СТ не рассматривалась, однако, даже несмотря на длительную продолжительность заболевания, 63,6% пациентов достигли нормогликемии при условии отмены всех сахароснижающих препаратов, кроме лираглутида 3,0 мг/сут.

В работе P. Mensberg и соавт. пациентам с СД 2 и ожирением в течение 16 нед интенсифицирована физическая активность, и далее пациенты рандомизированы на 2 группы: с добавлением лираглутида и плацебо. В группе пациентов, которым добавлен лираглутид, HbA_{1c} снизился с 8,2 до 6,2%, в группе пациентов плацебо – с 8,0 до 7,7% [8]. Таким образом, как и в нашем исследовании, именно лираглутид играл ключевую роль в достижении целевых показателей гликемии.

Значение инсулинорезистентности (по M-индексу) в группе пациентов не изменилось, несмотря на снижение ИМТ, что не вполне объяснимо и отличается от данных других исследователей [9]. Возможно, это связано с тем,

что до включения в исследование пациенты, принимавшие метформин, составляли 63,6%, а через 9 мес – 27,3%. Таким образом, влияние метформина – классического препарата, устраняющего инсулинорезистентность, – уменьшилось, что неким образом могло «уравновесить» влияние снижения массы тела.

Крайне важной задачей современной медицины является поиск прогностических факторов положительного ответа на ту или иную терапию. В нашем исследовании ключевую роль в прогнозировании положительного ответа на терапию арГПП-1 сыграл исходный уровень эндогенного ГПП-1.

Факт того, что нормогликемии достигли пациенты с более высоким уровнем эндогенного ГПП-1, можно объяснить тем, что при назначении экзогенного арГПП-1 происходит «суммация» действия эндогенного и экзогенного агентов, и таким образом мы видим более выраженный сахароснижающий эффект.

Кроме того, следует обратить внимание, что при назначении арГПП-1 снижается секреция ГПП-1, глицитина, оксинтомодулина, т.е. именно тех гормонов инкретиновой системы, которые действуют через рецепторы ГПП-1. Существует достаточно небольшое количество публикаций, касающихся влияния препаратов группы арГПП-1 на собственную секрецию гормонов инкретинового ряда. Так, в работе S. Kim и соавт. получены данные, схожие с данными нашей работы [10]. Сам факт снижения секреции эндогенного ГПП-1 под влиянием экзогенного можно объяснить классическим механизмом обратной связи. Однако крайне интересным является вопрос восстановления собственной секреции инкретивных гормонов после отмены экзогенного ГПП-1. Возможно, именно снижение собственной секреции гормонов инкретинового ряда является причиной «возвратного» увеличения массы тела после отмены препарата.

Ограничения исследования. Важным ограничением настоящего исследования является относительно маленький размер выборки пациентов, в связи с чем роль иных предикторов могла остаться необнаруженной. Дополнительное ограничение – отсутствие данных об изменении диетических предпочтений, что также могло повлиять на исход исследования.

Заключение

Полученные нами данные могут быть использованы для прогнозирования более выраженного сахароснижающего эффекта лираглутида в дозе 3,0 мг/сут. Вероятно, именно суммация повышенной эндогенной секреции и экзогенного стимулирования увеличивает инкретивный эффект.

Вместе с тем снижение собственной секреции гормонов инкретинового ряда на фоне применения арГПП-1 требует продолжения исследования, в особенности в аспекте возможности и скорости восстановления секреции после отмены препарата.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований по персонализированному подходу в назначении препаратов группы арГПП-1 пациентам с СД 2 и ожирением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №17-15-01435 «Ожирение и сахарный диабет: поиск протективных генетических, гормонально-метаболических и молекулярно-клеточных факторов, препятствующих развитию сахарного диабета у лиц с ожирением»).

Fundings. This work was supported by the Russian Science Foundation (project №17-15-01435 "Obesity and diabetes mellitus: search for protective genetic, hormonal, metabolic and cell factors that inhibit diabetes mellitus associated with obesity").

Участие авторов. И.А. Скляник – проведение исследования, анализ данных, написание текста; М.В. Шестакова – концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors contribution. I.A. Sklyanik – conducting research, analyzing data, writing text; M.V. Shestakova – research concept and design, data analysis, interpretation of results, text writing, text editing. All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллеге-брату ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Араму Гагиковичу Гаспаряну, принимавшему участие в проведении клэмп-тестов.

Acknowledgment. The authors are grateful to Aram Gagikovich Gasparyan, a nurse of the Endocrinology Research Centre, who took part in the clamp tests.

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ИМТ – индекс массы тела
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ОТ – окружность талии
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СТ – сахароснижающая терапия
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the diabetes register data as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus

- type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12507
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S111-24. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S009>. Accessed: 17.09.2021
 4. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3109. DOI:10.1002/dmrr.3109
 5. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/382871>. Accessed: 17.09.2021.
 6. Шестакова Е.А., Скляник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения – с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(5):344-53 [Shetakova EA, Sklyanik IA, Panevina AS, Shestakova MV. Is absence of carbohydrate metabolism disorders in patients with prolonged history of obesity due to low insulin resistance or preserved insulin secretion? *Annals of the Russian Academy of Medical Science*. 2018;73(5):344-53 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1027
 7. Kesavadev J, Shankar A, Thacker H, et al. Treatment outcomes with liraglutide in new onset type 2 diabetes – a retrospective analysis. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl. 3):50-1.
 8. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):172-80. DOI:10.1111/dom.12797
 9. Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Increased Insulin Sensitivity Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Examination in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-8. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/706416/> Accessed: 17.09.2021.
 10. Kim SH, Abbasi F, Nachmanoff C, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide versus placebo treatment on circulating proglucagon-derived peptides that mediate improvements in body weight, insulin secretion and action: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):489-98. DOI:10.1111/dom.14242

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2021



OMNIDOCTOR.RU