



# Пришло ли время для применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при неалкогольной жировой болезни печени?

Amalia Gastaldelli<sup>1,\*</sup>, Giulio Marchesini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa, Italy; <sup>2</sup> Clinical Dietetics, "Alma Mater" University, Bologna, Italy

См. статью Matthew J. Armstrong et al.

Какое лечение наиболее эффективно при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)? За последние несколько лет накопилось множество данных по эпидемиологии заболевания, относительной роли генетики и образа жизни и риску прогрессирования до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Однако вопрос о терапии остается открытым, и лишь немногие из методов лечения выдерживают критику с учетом гистологических исходов, а именно некротического воспаления и фиброза. Всего лишь несколько препаратов успешно прошли исследования II фазы и получили статус научного открытия или ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию от регуляторных органов.

В настоящее время на арену вышел новый класс препаратов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) входят в число наиболее новых препаратов, разработанных и одобренных для лечения гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД2), после того как было обнаружено, что ГПП-1, который вырабатывается в кишечнике в ответ на прием пищи, играет важную роль в секреции инсулина и поддержании гомеостаза глюкозы. При метаболических болезнях происходит нарушение как секреции, так и действия ГПП-1. По сравнению с эндогенным гормоном АР ГПП-1 обладают аналогичной эффективностью в отношении стимуляции панкреатической секреции инсулина и подавлении выработки глюкагона, но при этом являются устойчивыми к протеолитическому действию дипептидилпептидазы-4, которая разрушает ГПП-1 *in vivo* в течение нескольких минут [1].

Введение АР ГПП-1 короткого (2 раза в сутки) или длительного (1 раз в сутки или 1 раз в неделю) действия

имитирует эффект эндогенного ГПП-1, который обладает глюкозоснижающим и множеством других плеотропных свойств. АР ГПП-1 действуют на: 1) ЦНС, стимулируя метаболизм глюкозы в головном мозге, уменьшая аппетит и наполнение желудка с последующим похудением [1, 2]; 2) сердце, улучшая функцию сердечной мышцы [1]; 3) печень, подавляя выработку ею глюкозы независимо от глюкагона [1, 3, 4], за счет связывания с рецепторами ГПП-1 в печени [1, 5, 6] и/или через центральную либо периферическую нервную систему [1].

В исследованиях *in vitro*, а также в экспериментах на животных сообщается о снижении содержания жировой ткани в печени на фоне лечения препаратом короткого действия эксенатидом, которое сопровождается ускорением метаболизма липидов в печени, т. е. их окисления [1, 5–8]. Данные относительно внепанкреатических эффектов ГПП-1 и АР ГПП-1 у человека скудные. Только в нескольких исследованиях в ограниченных когортах оценивалось влияние АР ГПП-1 на печень у пациентов с НАЖБП/НАСГ [9–12]. В этих исследованиях сообщается о снижении массы тела и содержания жира в печени, а также отмечается тенденция к уменьшению выраженности фиброза печени.

В настоящем номере журнала Armstrong et al. опубликовали результаты работы, проведенной в рамках исследования LEAN (механизм действия и эффективность лираглутида при НАСГ) [13]. LEAN представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы (ClinicalTrials.gov, № NCT01237119). Пациенты с НАСГ ( $n = 52$ ) с наличием или отсутствием манифестного СД были в рандомизированном порядке распределены на группы, получавшие лираглутид (в дозе до 1,8 мг в сутки) или плацебо в течение 48 нед. [14]. В этом исследовании основная цель (улучшение гистологической картины в печени через 48 нед. лечения, т. е. разрешение явного НАСГ, и отсутствие ухудшения фиброза) была успешно достигнута [14]. Между группами не было обнаружено различий в отношении стадии фиброза по Клейнеру, хотя в группе лираглутида прогрессирование фиброза отмечалось у меньшего числа больных по сравнению с группой плацебо (2 vs 8 случаев).

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Head of Cardiometabolic Risk Unit, Institute of Clinical Physiology, CNR, via Moruzzi 1, 56100 Pisa, Italy.

E-mail: amalia@ifc.cnr.it (A. Gastaldelli).

Сокращения: АР ГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ГПП-1 глюкагоноподобный пептид 1; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; СЖК — свободные жирные кислоты.

В дополнительное исследование было выключено 14 пациентов, которые были в рандомизированном порядке разделены на группы, получавшие лираглутид или плацебо. Целью было изучить механизм действия лираглутида. На момент начала исследования и через 12 нед. определяли чувствительность органов к инсулину с помощью методов, являющихся «золотым стандартом»: а) эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста; б) приема дейтерированной воды для оценки липогенеза *de novo* натошак; в) микродиализа абдоминальной подкожной клетчатки для оценки липолиза с высвобождением глицерина; г) проведения исследования *in vitro* в первичных гепатоцитах человека для оценки влияния эксенатида на липогенез *de novo*, накопление и окисление свободных жирных кислот (СЖК).

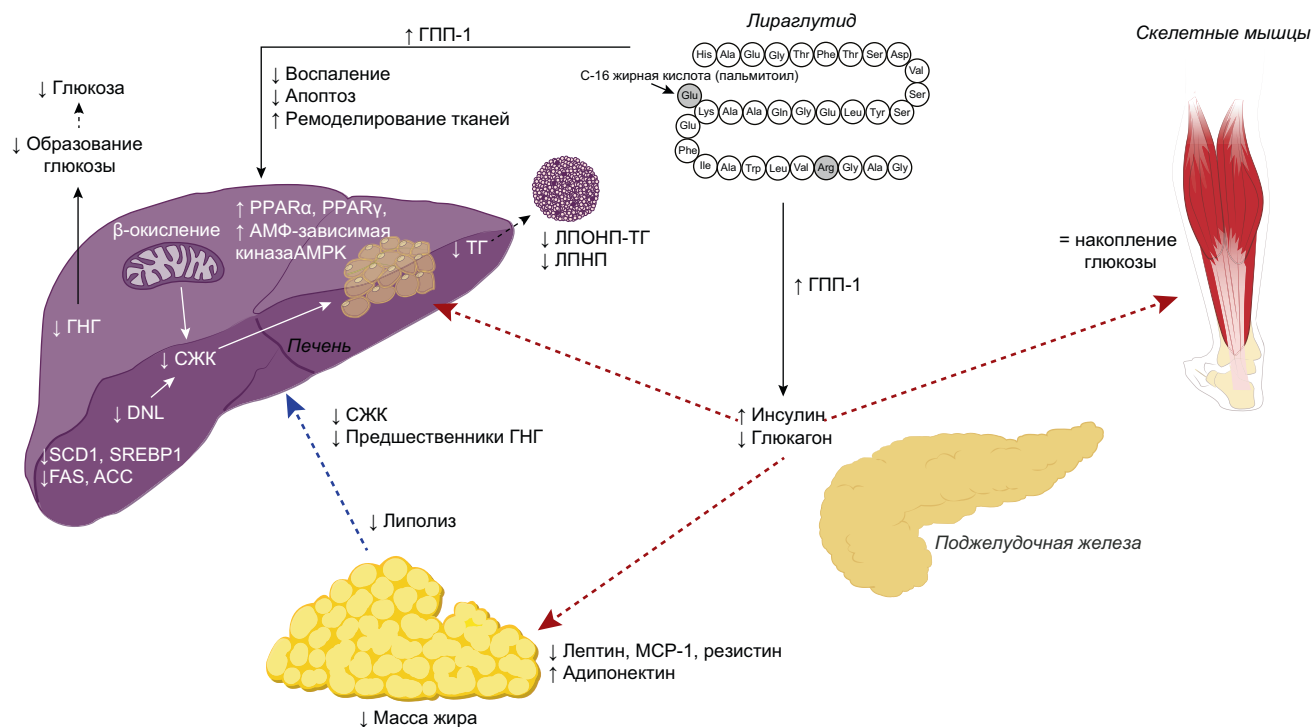
Несмотря на малый размер выборки (7 пациентов на группу), в этом исследовании было четко продемонстрировано, что применение лираглутида приводит к улучшению метаболизма глюкозы и липидов в печени, сокращая при этом уровень печеночных ферментов и уменьшая липотоксичность у больных НАСГ. Ниже обсуждаются возможные механизмы действия лираглутида.

### Возможный механизм снижения печеночной липотоксичности, опосредованный ГПП-1

Объясняется ли уменьшение уровня триглицеридов в печени прямыми или косвенными эффектами, остается

неизвестным. После терапии лираглутидом отмечалось значительное снижение массы тела, сокращение потока СЖК в печень, а также уменьшение липогенеза *de novo* в печени (рис. 1).

Лираглутид вызывал повышение резистентности жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, уменьшая концентрацию СЖК в плазме и подавляя периферический липолиз, несмотря на неизменный уровень инсулина. Интересно отметить, что подавление периферического липолиза происходило независимо от снижения массы тела (-6%), в основном за счет сокращения содержания жировой ткани (-3,5 кг), а именно подкожного жира, с меньшим снижением безжирового компонента массы тела (-2,5 кг). Подавление периферического липолиза под влиянием АР ГПП-1 было неожиданным, поскольку ГПП-1 после внутривенного введения во время выполнения панкреатического клэмп-теста не вызывал изменения общей скорости липолиза в организме [4]. Один из возможных механизмов, объясняющих получение противоречивых результатов в этих исследованиях, может состоять в различном уровне повышения соотношения инсулин/глюкагон после введения ГПП-1 и АР ГПП-1 [1], что предполагает наличие противоположных влияний двух упомянутых гормонов на липолиз. Возможно также, что воздействие АР ГПП-1 на жировую ткань опосредуется за счет активации или подавления генов адипоцитов, что возникает только на фоне длительной терапии (т. е. через 12 нед.). Тем не менее влияние АР ГПП-1 на жировую ткань имеет важное значение и им



**Рис. 1.** Схематическое представление механизмов, объясняющих метаболические эффекты лираглутида, приводящие к улучшению показателей функции печени. АСС — ацетил-КоА-карбоксилаза; AMPK — АМФ-зависимая киназа; DNL — липогенез *de novo*; FAS — синтаза жирных кислот; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; PPARα — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом-α; PPARγ — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом-γ; SCD1 — стеарил-КоА-десатураза-1; SREBP1 — белок, связывающий стеарилрегулирующие элементы; ГНГ — глюконеогенез; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

может объясняться уменьшение выраженности НАСГ и фиброза. На самом деле в нескольких исследованиях было обнаружено, что провоспалительные адипокины и окислительный стресс играют важную роль в прогрессировании заболевания от простого стеатоза до НАСГ и фиброза, а применение противовоспалительных средств, таких как пиоглитазон, приводит к улучшению гистологической картины в печени. Armstrong et al. наблюдали существенное снижение концентрации провоспалительных адипокинов в плазме, связанных с наличием фиброза печени (лептина, MCP-1 и резистина), и повышение уровня адипонектина. Поскольку персистирующее воспаление предшествует развитию фиброза [15], уменьшение секреции этих провоспалительных факторов может объяснять возможное влияние лираглутида на гистологическую картину в печени. Эта гипотеза требует подтверждения в более крупном исследовании.

При НАЖБП происходит усиление липогенеза *de novo* в печени, что приводит к ускорению реэтерификации триглицеридов [16]. Лираглутид подавлял липогенез *de novo* в печени (-1,26 %) по сравнению с умеренным его ускорением на фоне применения плацебо (+1,3 %;  $p < 0,05$ ). Эффект был подтвержден в первичных гепатоцитах человека, которые инкубировались с эксенатидом, с существенными изменениями захвата и окисления СЖК [13]. Эти данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, в которых было показано, что эксенатид снижает внутрипеченочную экспрессию мРНК нескольких генов (*SCD1*, *SREBP1*, *ACC* и *FAS*) [5, 6]. В модели НАСГ у крыс эксенатид также восстанавливал экспрессию генов, принимающих участие в окислении СЖК (*PPAR $\alpha$* , *PPAR $\gamma$* , *PKA*, *Akt* и *AMPK*), которая была снижена при НАСГ [5, 6]. Таким образом, эти препараты, возможно, также оказывают влияние на окисление СЖК.

Наконец, применение лираглутида приводило к сокращению образования глюкозы в печени и уровня гипергликемии натощак, а также к повышению чувствительности печени к инсулину, как это уже сообщалось для эксенатида [3, 4, 7]. Механизмы, ответственные за улучшение чувствительности печени к инсулину, продолжают обсуждаться [1]. В печени были обнаружены рецепторы ГПП-1 [6], и у пациентов с НАСГ отмечается снижение экспрессии печеночных рецепторов ГПП-1 [6], что также наблюдается в печени у животных, получающих рацион с высоким содержанием жира [1, 6]. Сообщается о том, что ГПП-1-опосредованное подавление образования глюкозы в печени происходило независимо от уровня инсулина и глюкагона [3, 4], и все вместе полученные результаты свидетельствуют о прямом влиянии ГПП-1 (и AP ГПП-1) на печень. Это подтверждается наличием лишь минимального (если таковой вообще имеется) влияния лираглутида на периферический метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [3, 4].

### Перспектива применения AP ГПП-1 для лечения больных НАЖБП/НАСГ

В настоящее время для лечения гипергликемии у больных СД2 было одобрено несколько AP ГПП-1 с разными фармакокинетикой и схемами дозирования. Выбор про-

стирается от эксенатида (вводимого подкожно 2 раза в сутки) до лираглутида и ликсисенатида (в виде ежедневных инъекций), эксенатида ER, дулаглутида и альбиглутида (в виде еженедельных инъекций). Ожидается также появление и других препаратов (как инъекционных, так и для приема внутрь). У большинства больных СД2 имеется НАЖБП. СД2 также является основным фактором риска развития НАСГ, выраженного фиброза [18] и, наконец, гепатоцеллюлярного рака. Пациенты с НАЖБП и СД2 или без него зачастую страдают ожирением, а снижение массы тела является основой для замедления прогрессирования заболевания [19]. Применение AP ГПП-1 связано со значительным снижением массы тела, и лираглутид был одобрен для лечения ожирения при более высокой максимальной дозе, чем он используется при СД2 (3 vs 1,8 мг) как в США, так и в странах Европы.

Итак, результаты исследования, выполненного Armstrong et al., дают представление о метаболической основе клинических эффектов лираглутида при НАЖБП/НАСГ. На сегодня отсутствуют одобренные фармакологические методы лечения НАЖБП/НАСГ, однако с несколькими препаратами уже начаты исследования III фазы после успешного завершения исследований II фазы в рамках программы регистрации [20]. Основная цель всех проведенных исследований, одобренная регуляторными органами, аналогична цели исследования LEAN (достижение ремиссии НАСГ и отсутствие ухудшения фиброза) [20]. В связи с этим лираглутид характеризуется в качестве потенциального кандидата, учитывая также его благоприятное влияние на массу тела, уровень маркеров воспаления и факторы сердечно-сосудистого риска, которые зачастую определяют прогноз при НАЖБП как в присутствии СД, так и в его отсутствие. Доза лираглутида, равная 3 мг, оказывает намного более эффективное действие на массу тела, тогда как другие AP ГПП-1 проявляют менее выраженную активность. Сравнительные исследования помогут отделить метаболические эффекты AP ГПП-1 от влияния препаратов на массу тела, а также установить, обладают ли этими свойствами все AP ГПП-1 или же они характерны только для лираглутида.

### Конфликты интересов

AG работала в качестве консультанта в компаниях Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi и Eli Lilly and Company и получила поддержку на исследование от компании Amylin-BristolMyersSquibb-AstraZeneca с целью изучить влияние эксенатида на головной мозг. GM является членом экспертных советов компаний Sanofi и Eli Lilly; он принимает участие в клинических исследованиях с применением AP ГПП-1 в компаниях Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly и GlaxoSmithKline. Другие конфликты интересов заявлены не были.

### Благодарности

AG получает поддержку из фондов Итальянского министерства образования (MIUR) и Национального научно-исследовательского совета Progetto Bandiera INTEROMICS, а

также в рамках программы «Горизонт 2020» Европейского союза с соглашением о безвозмездной ссуде 634413 по проекту EPoS (Elucidating Pathways of Steatohepatitis — изучение путей развития стеатогепатита). GM получает поддержку из фонда Итальянского министерства образования (MIUR) в рамках проекта PRIN 2010–2011, #2010C4JJWB.

### Литература

- [1] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819–837.
- [2] Daniele G, Iozzo P, Molina-Carrion M, Lancaster J, Ciociaro D, Cersosimo E, et al. Exenatide regulates cerebral glucose metabolism in brain areas associated with glucose homeostasis and reward system. *Diabetes* 2015;64:3406–3412.
- [3] Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E701–E707.
- [4] Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, Astiarraga BD, Casolaro A, Barsotti E, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia* 2013;56:156–161.
- [5] Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006;43:173–181.
- [6] Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285–1297.
- [7] Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, Yusta B, Campbell JE, Brown TJ, et al. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. *Endocrinology* 2013;154:127–139.
- [8] Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G762–G772.
- [9] Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One* 2012;7:e50117.
- [10] Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepato Res* 2015;45:269–278.
- [11] Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:521–529.
- [12] Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2713>, [Epub ahead of print].
- [13] Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016;64:399–408.
- [14] Armstrong MJ, Gaunt P, Guruprasad PA, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X), [Epub ahead of print].
- [15] Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011;6:425–456.
- [16] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343–1351.
- [17] Cersosimo E, Gastaldelli A, Cervera A, Wajsbjerg E, Sriwijilkamol A, Fernandez M, et al. Effect of exenatide on splanchnic and peripheral glucose metabolism in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1763–1770.
- [18] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27981>, [Epub ahead of print].
- [19] Marchesini G, Mazzella N, Forlani G. Weight loss for a healthy liver. *Gastroenterology* 2015;149:274–278.
- [20] Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015;62:S65–S75.