

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1



© М.Ш. Шамхалова, И.А. Скляник, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет (СД), как ведущая причина заболевания почек, все больше конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Диабетическая болезнь почек (ДБП) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности во многих странах и ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и смертности. Предметом особого обсуждения в последние годы стало разнообразие клинических фенотипов ДБП у пациентов с СД 2 типа, обусловленное разнообразием патогенетических факторов, особенностью эволюции осложнения под влиянием современных методов терапии. Оптимальное управление уровнями гликемии и гипертензии, своевременная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не обеспечивают достаточную ренопротекцию. В последнее десятилетие активно обсуждается нефропротективный потенциал группы современных сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР-ГПП1), зарекомендовавших себя как достаточно эффективно контролирующую гликемию, компоненты метаболического синдрома (вес, систолическое АД, липидный спектр), а также значительно снижающих риск первичной 3-компонентной конечной точки (МАСЕ) (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) по данным крупных исследований сердечно-сосудистой безопасности. Ренальные эффекты АР-ГПП1 обусловлены широким спектром прямого и непрямого влияния ГПП1 на почечные структуры и функции благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим свойствам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

NEPHROPROTECTIVE POTENTIAL OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

© Minara S. Shamhalova, Igor A. Sklyanik, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus (DM), which is a key factor in the development of kidney diseases, are increasingly competing for limited healthcare resources. Diabetic kidney disease (DKD) remains a significant cause of end-stage renal failure in the patients of many countries and is also associated with a high risk of cardiovascular pathology and mortality. The variety of clinical phenotypes of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) occurring due to a variety of pathogenetic factors and the characteristics of the evolution of complications under the influence of contemporary therapeutic methods, has been a special subject of discussion in recent years. Optimal control of the level of glycaemia and hypertension and timely blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system do not provide sufficient protection for the kidneys. Over the recent decade, the nephroprotective potential of a group of modern anti-hyperglycaemic agents, i.e., glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1 RA) has been actively discussed. GLP1 RA have proven to be quite effective in controlling glycaemia and metabolic syndrome components (weight, systolic blood pressure and lipid profile) and in significantly reducing the risk of the primary, three-component endpoint (major adverse cardiac events: cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) according to large studies on cardiovascular safety. The renal effects of GLP1 RA are attributed to a wide range of direct and indirect effects of glucagon-like peptide-1 on renal structures and functions owing to their anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptotic properties.

KEYWORDS: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Сахарный диабет (СД), как ведущая причина заболевания почек, все больше конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Диабетическая болезнь почек (ДБП) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) во многих странах [1]. Патогенез ДБП, особенно в случае сахарного диабета 2 типа (СД2), – сложный, включающий метаболические, гемодинамические, генетические факторы. Гипергликемия, являясь ведущим метаболическим фактором, индуцирует воспалительные процессы и формирование конечных продуктов гликирования. Артериальная

гипертензия, наряду с метаболическими факторами, ответственна за формирование внутриклубочковой гипертензии – важнейшего механизма развития и прогрессирования ДБП. Кроме того, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, ассоциированные с СД2, определяются как факторы, задействованные в механизмах повреждения почек [2, 3]. Предметом особого обсуждения в последние годы стало разнообразие клинических фенотипов ДБП у пациентов с СД2, обусловленное разнообразием патогенетических факторов, особенностью эволюции осложнения под влиянием современных методов



терапии [4]. ДБП ассоциирована с высоким риском кардиоваскулярной патологии и смертности [5]. Несмотря на большой объем исследований, направленных на поиск ранних диагностических средств и более эффективное лечение, осведомленность о ДБП за пределами научного сообщества остается очень низкой. Оптимальное управление уровнями гликемии и гипертензии, своевременная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не обеспечивают достаточную ренопротекцию. Очевидна необходимость дополнительных методов лечения для снижения бремени осложнения.

В последнее десятилетие активно обсуждается нефропротективный потенциал группы современных сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР-ГПП1). Эти препараты зарекомендовали себя как достаточно эффективно контролируемые гликемию (снижение гликогеоглобина на HbA_{1c} на 1–2%) [6], компоненты метаболического синдрома (вес, систолическое АД, липидный спектр) [7, 8]. В крупных исследованиях сердечно-сосудистой безопасности аналогов человеческого ГПП1 длительного действия показано значимое снижение риска первичной 3-компонентной конечной точки (МАСЕ) (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) [9] (рис. 1).

Это позволило в обновленном совместном консенсусе по управлению гликемией при СД2 Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) занять достойное место препаратов выбора после метформина для лиц с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), для лиц без АССЗ, но при высоком риске их развития, особенно у пациентов в возрасте 55 лет и старше со стенозом более 50% коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей, гипертрофией левого желудочка, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурией [10].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния АР-ГПП1 на микро-

васкулярные исходы, включавший 60 исследований (60 077 пациентов), показал, что препараты не увеличивают риск развития диабетической ретинопатии, макулярно отека, отслойки и кровоизлияния сетчатки, умеренно снижают соотношение в моче альбумин/креатинин (А/Кр), не снижают рСКФ по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими агентами [11]. Другой метаанализ по изучению влияния АР-ГПП1 на микрососудистые исходы, включавший 51 исследование, продемонстрировал снижение частоты развития нефропатии (0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,92; $p=0,005$) в сравнении с плацебо, но не против активного препарата сравнения [12]. Результаты метаанализа 77 рандомизированных исследований с участием 60 434 пациентов с СД2 определили значимое снижение общей и кардиоваскулярной смертности, но без значимого снижения риска развития нефропатии на фоне лечения АР-ГПП1 по сравнению с плацебо [13].

Несмотря на такие скромные результаты метаанализов, данные свидетельствуют о потенциальном нефропротективном эффекте инкретинных препаратов благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим свойствам.

Ренальные эффекты АР-ГПП1 обусловлены широким спектром прямого и непрямого влияния ГПП1 на почечные структуры и функции (табл. 1).

Прежде всего, определен прямой эффект ГПП1 на почечные канальцы, приводящий к натрийурезу и диурезу, подтвержденный в исследованиях среди здоровых волонтеров [15], лиц с ожирением и инсулинорезистентностью [16], лиц с СД2 [17]. АР-ГПП1, подобно нативному ГПП1, демонстрируют такой же канальцевый эффект при острой внутривенной инфузии у здоровых лиц и у пациентов с СД2 [18, 19]. Кроме того, однократная подкожная инъекция АР-ГПП1 (лираглутида) повышает экскрецию натрия [20]. Исследования также показали, что натрийуретические и гипотензивные эффекты ГПП1 могут быть опосредованы стимуляцией предсердного натрийуретического пептида (ANP) у мышей (ANP-нокаутированных) [21]. Ось ГПП1-ANP у человека пока не изучена в полной мере [22].

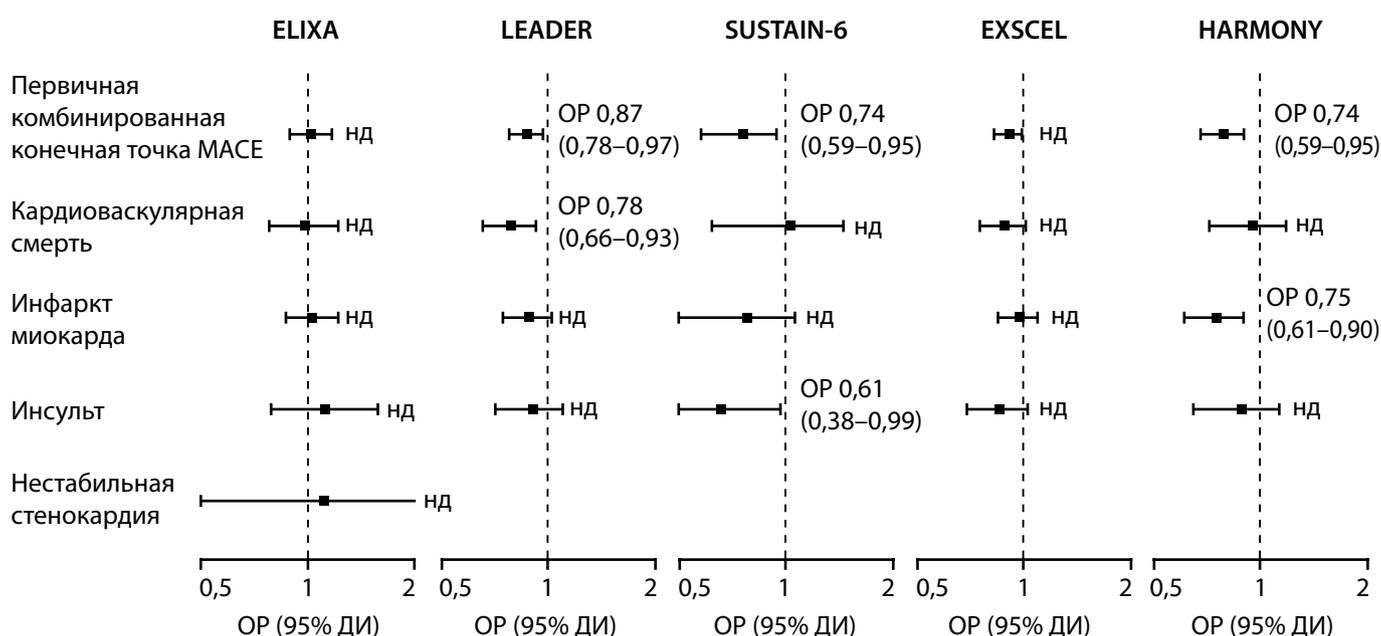


Рисунок 1. Результаты исследований по кардиоваскулярным исходам агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Таблица 1. Возможные ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [14]

Прямые	Непрямые
Стимуляция натрийуреза в проксимальных канальцах	Улучшение гликемического контроля
Модуляция цАМФ-ПКА сигнального пути	Улучшение контроля АД
Ингибция РААС	Снижение веса
↓ Гломерулярный атеросклероз?	↑ Чувствительность к инсулину
Ренальная эндотелийзависимая вазодилатация	↓ Постпрандиальный глюкагон
↑ Тубулогломерулярная обратная связь (посредством ↓ NHE3 активности)	↓ Интестинальное всасывание липидов
↓ Ренальная гипоксия	↑ Активность бурой жировой ткани
↑ ANP?	Влияние на микробиоту

Примечание. цАМФ/РКА – циклическая аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа А; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; NHE3 – натрий-водородный антипортер 3; ANP – предсердный натрийуретический пептид.

Необходимо отметить короткий период исследований и снижение натрийуретического эффекта в последующем [23], вероятно, связанное с десенсibilизацией рецептора ГПП1, характерной для регулирующих систем. С другой стороны, не исключена реакция контррегуляции, предотвращающая потерю натрия почками, или прерывистая стимуляция рецептора ГПП1. Ситуация еще более осложняется противоречивыми данными о представителе рецепторов ГПП1 в почках. Данные исследований, свидетельствующих об их наличии в афферентной артериоле и в юкстагломерулярном аппарате [24], оспариваются на основании отсутствия антител с высокой чувствительностью и специфичностью для картирования рецептора ГПП1 в почках [25].

Тем не менее механизм натрийуретического воздействия, как и в случае с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ2), наиболее вероятно, определяется ингибированием натрий-водородного антипортера NHE3, локализованного в проксимальных канальцах [26]. Фармакологические дозы ГПП1 или AP-ГПП1 фосфорилируют NHE3, снижая его активность [27]. У лиц с диабетом и без диабета острая инфузия AP-ГПП1 изменяет почечный клиренс лития – маркера проксимальной тубулярной реабсорбции натрия и pH мочи, что подтверждает вовлеченность NHE3 [15, 16, 20]. Опосредованный AP-ГПП1 натрийурез в острой обстановке может быть вызван деактивацией NHE3 в ответ на повышение артериального давления [28]. Наконец, натрийурез может контролироваться опосредованно через факторы, влияющие на метаболизм глюкозы (инсулин, глюкагон, аденозинтрифосфат), поскольку глюкоза сама по себе участвует в регуляции NHE3, а также натрий-глюкозных транспортеров в почках, влияя на РААС (рис. 2).

Канальцевые эффекты AP-ГПП1 ведут к изменению клубочковой гемодинамики путем влияния на тубулогломерулярную обратную связь. Блокирование реабсорбции натрия в проксимальных канальцах увеличивает его доставку в *Macula Densa*, активирующую канальцево-клубочковую обратную связь, что ведет к вазоконстрикции афферентной артериолы и снижению внутриклубочкового давления. Однако данный классический путь в случае AP-ГПП1 не может реализоваться в полной мере ввиду прямого сосудорасширяющего действия ГПП1 на афферентную артериолу, компенсирующего ее вазоконстрикцию, что в целом

определяет нейтральный эффект на рСКФ [30]. В то же время физиологическое влияние ГПП-1 на почки может снижать прандиальное внутриклубочковое давление, уменьшая количество макронутриентов в гломерулярном фильтрате. Это позволяет уменьшить энергозатраты на транспортировку макронутриентов через проксимальные канальцы, контролируемую снижением симпатической активности в клубочках под воздействием ЦНС или прямыми эффектами на мезангиум и почечный интерстиций [31].

Исследования с использованием современных клиренсовых технологий для оценки рСКФ и эффективного почечного кровотока (ЭПК) выявили некоторые нюансы. У здоровых лиц острая инфузия ГПП1 не влияла на рСКФ и ЭПК [15, 17]. Однако инфузия эксенатида повышала эти показатели у здоровых лиц с ожирением [18]. Последнее представлялось объяснимым снижением резистентности афферентной артериолы, частично зависимым от уровня оксида азота. Ситуация может отличаться у пациентов с СД2. Первичные данные по лечению пациентов с СД2 лираглутидом в открытых исследованиях предполагали снижение рСКФ [32, 33], что, впрочем, не подтвердилось в рандомизированных клинических исследованиях лираглутида, эксенатида, дулаглутида у пациентов с наличием или отсутствием почечной патологии [34, 35, 36]. Кроме того, острое введение эксенатида [19] или лираглутида [20] не влияло на показатели почечной гемодинамики даже в случае очевидной гиперфильтрации отдельных нефронов. 12-недельное лечение лираглутидом в сравнении с плацебо у лиц с альбуминурией не продемонстрировало существенного влияния на рСКФ [37]. 8-недельное лечение ликсисенатидом в сравнении с инсулином глизинидом не изменило показатели почечной гемодинамики у лиц с СД2 [38].

Несмотря на нейтральный эффект на показатели почечной гемодинамики, AP-ГПП1 снижают альбуминурию у пациентов с СД2, вероятно, подавляя процессы воспаления, продукцию фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами, аккумуляцию коллагена IV типа в почке [39]. Активация ГПП1 ведет к стимуляции циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы А (цАМФ-ПКА), обладающей антиоксидантными эффектами, что способно предотвратить повреждения почечных структур [40]. В исследовании у мышей, нокаутированных по гену *Glp1r*, увеличива-

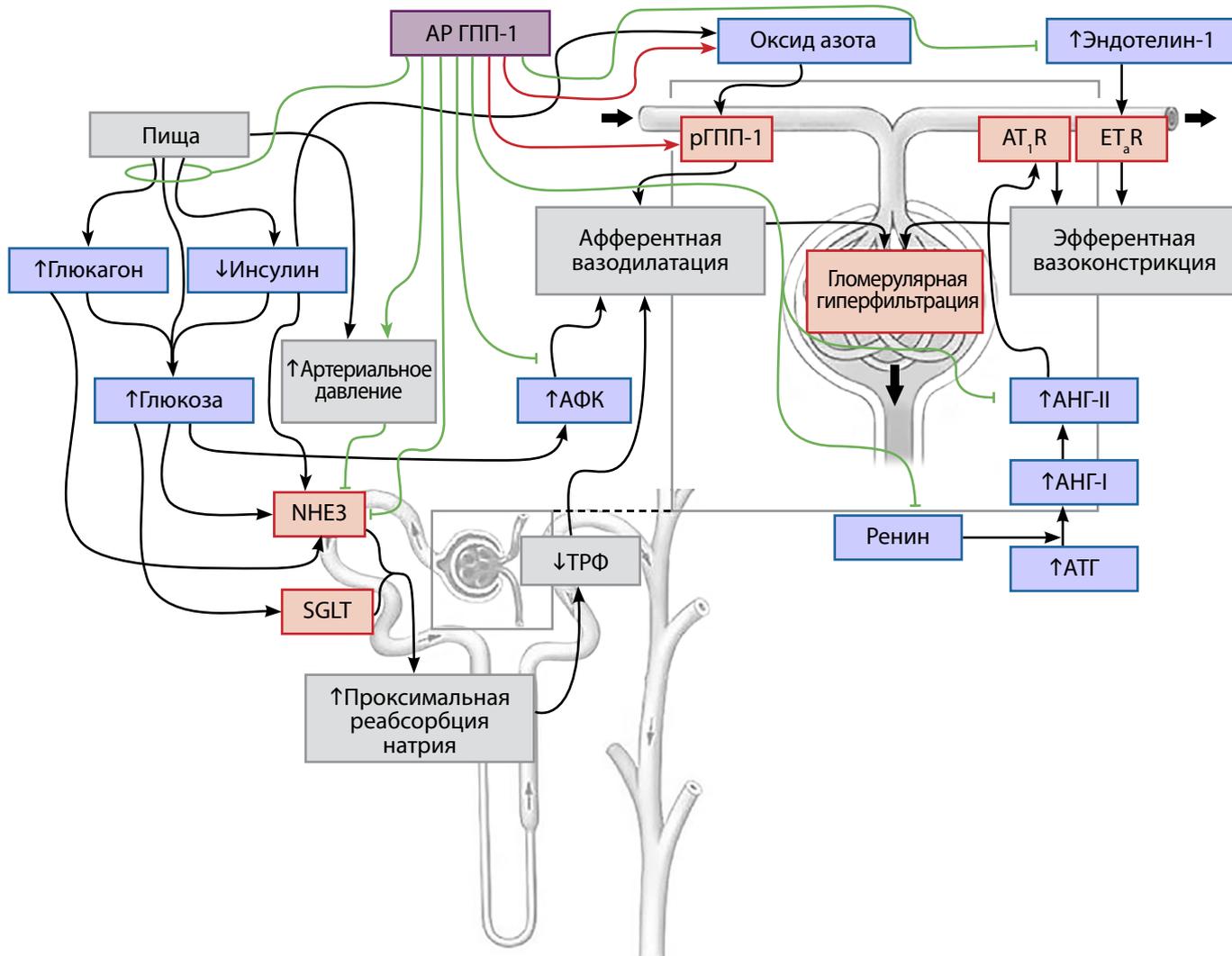


Рисунок 2. Предполагаемые ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [29]: АФК – активные формы кислорода; ТРФ – трансформирующий ростовой фактор; NHE3 – натрий-водородный антипортер 3; рГПП-1 – рецептор глюкагоноподобного пептида-1; AP ГПП-1 – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АТГ – ангиотензиноген; АНГ-I – ангиотензин-I; АНГ-II – ангиотензин II; ETaR – рецептор эндотелина типа A; AT1R – рецептор ангиотензина II типа 1

ется продукция супероксида в клубочках. В этой ситуации AP-ГПП1 (лираглутид) подавлял окислительный стресс за счет увеличения уровня цАМФ и активности PKA, а также снижения активности мультикомпонентного ферментного комплекса НАДФН-оксидазы [24]. Примечательно, что передача сигналов ГПП-1 может непосредственно оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действие на диабетическую почку без существенных изменений секреции и инсулина или толерантности к глюкозе. У крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом (модель СД1) AP-ГПП1 снижал альбуминурию без снижения уровня гликемии [41, 42].

Индукцированная ГПП-1 активация цАМФ в животных моделях может приводить к снижению экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования [43]. С последними связывают альбуминурический эффект гипергликемии наряду с активацией NF-κB, повышением синтеза провоспалительных и фиброгенных факторов, подоцитопатией [44].

Животная модель также помогла оценить роль AP-ГПП1 в смягчении ишемических повреждений в почке, подавляя экспрессию апоптотического фактора (каспазы-3), предотвращая продукцию активных форм кислорода путем индукции гена окислительной защиты гемоксиназы-1/ферритин (НО-1/Ft) [45].

У крыс на диете, богатой жирами, AP-ГПП1 (лираглутид) восстанавливал функцию митохондрий в почках, противодействуя снижению биогенеза генов, кодирующих белки митохондриального дыхания, предотвращал депозицию липидов в почках, контролируя липогенные и липолитические факторы [46]. Последнее может служить заманчивой перспективой терапии почечной патологии, связанной с ожирением, в основе которой лежат гиперпродукция провоспалительных и фиброгенных цитокинов, дисбаланс адипокинов, окислительный стресс, нарушение регуляции экспрессии нефрина подоцитами, приводящее к развитию альбуминурии.

В экспериментальных исследованиях ГПП1 и AP-ГПП1 демонстрировали снижение уровня ангиотензина II – маркера активации РААС – в нефронах, что может представлять потенциальный механизм нефропротекции при ДБП [47]. Однако пока нет убедительных данных для подтверждения эффектов острого или длительного лечения AP-ГПП1 на циркулирующие компоненты РААС.

В некоторых исследованиях описано модулирование AP-ГПП1 микробиома у мышей, что может быть результатом изменения в приеме пищи после начала терапии [48]. Это немаловажный факт, поскольку есть некоторые данные, связывающие состав кишечного микробиома с заболеванием почек [49].

Обладая таким многогранным ренопротективным потенциалом, АР-ГПП1, несомненно, заслуживают особого внимания как препараты, способные изменить лечебную и профилактическую тактику ДБП. К этому подводят результаты исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности препаратов группы АР-ГПП1. Уже в первом исследовании ELIXA, экзаменовавшем АР-ГПП1 короткого действия ликсисенатид в сравнении с плацебо у 6026 пациентов с СД2 через более чем 180 дней после острого коронарного синдрома, было показано снижение риска развития макроальбуминурии после 108 нед, скорректированного по базовым характеристикам (возраст, АД, СКФ, динамика HbA_{1c}, веса), в группе лечения. рСКФ осталась стабильной как в общей группе, так и в группе с макроальбуминурией. Ввиду малочисленности группы пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² твердые конечные почечные точки не исследовались [50]. В двух последующих исследованиях лираглутида (LEADER) и семаглутида (SUSTAIN-6) в сравнении с плацебо было продемонстрировано значимое снижение конечной комбинированной почечной точки (развитие макроальбуминурии, удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии или почечная смерть) у пациентов с СД2 и, по преимуществу, с АСС3 [51, 52] (рис. 3).

Лираглутид снизил этот показатель на 22% через 3,8 года лечения [95% ДИ 8–33%; $p=0,003$], а семаглутид – на 36% через 2,1 года лечения [95% ДИ 12–54%; $p=0,005$]. В этих исследованиях достижение ренальных преимуществ было получено в основном за счет снижения риска развития макроальбуминурии (на 26% и 46% соответственно). В исследовании LEADER ренопротек-

тивный эффект не зависел от уровня глюкозы, поскольку результат оставался неизменным после корректировки по HbA_{1c}, АД и весу. Кроме того, было сообщено о более медленном снижении рСКФ (на 2%) в группе лечения в сравнении с группой плацебо с наибольшим преимуществом для пациентов с умеренным или значимым снижением почечной функции исходно (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Важно отметить, что во всех трех исследованиях применение АР-ГПП1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид) было безопасно для пациентов с почечной патологией.

Близкая к предыдущим исследованиям популяция пациентов была включена в исследование EXSCEL (73% из 14 752 имели АСС3) для изучения эффектов эксенатида. Твердая конечная комбинированная ренальная точка (без альбуминурии), как и рСКФ, не различалась в группах лечения и плацебо [53]. Исследование HARMONY (альбиглутид у пациентов с СД2 и АСС3) не определило значимой динамики рСКФ через 16 мес лечения [54].

Последнее в этой серии крупное (9901 участник) и наиболее продолжительное (медиана наблюдения 5,4 лет) мультицентровое (371 центров 24 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование REWIND оценивало эффекты АР-ГПП1 дулаглутида (1,5 мг подкожно 1 раз в неделю) в развитии МАСЕ при подключении к терапии пациентов с СД2 (средний возраст 66,2 года) с установленными АСС3 (31,5%) или кардиоваскулярными факторами риска (68,5%). Первичная конечная точка (кардиоваскулярная смерть, включая неустановленные причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) была зафиксирована

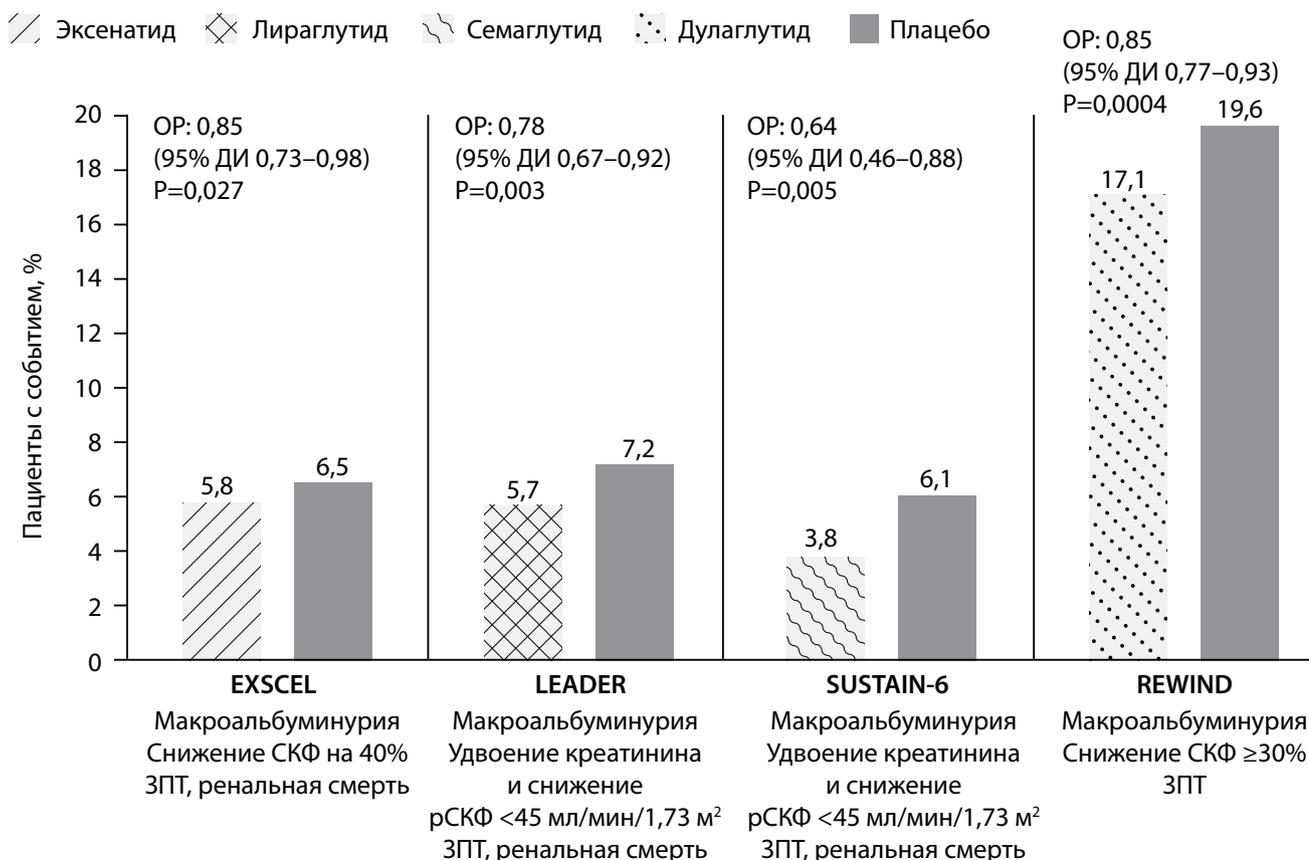


Рисунок 3. Почечные исходы в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

ЗПТ – заместительная почечная терапия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

у 12,0% участников в группе лечения и у 13,4% участников группы плацебо (относительный риск (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p=0,026$), что позволяет рассматривать дулаглутид в качестве препарата для успешного лечения пациентов средней и старшей возрастной группы с СД2 и АССЗ или кардиоваскулярными факторами риска [55].

Среди 7 вторичных конечных точек почечные исходы как часть микроваскулярных исходов (развитие макроальбуминурии – соотношение А/Кр мочи $>33,9$ мг/ммоль, снижение рСКФ более чем на 30% на основании двух измерений, инициация заместительной почечной терапии) оценивались как исследовательские [56]. При включении в исследование средний уровень HbA_{1c} пациентов был 9,5% и менее, рСКФ - 76, 9 мл/мин/1,73 м² (рассчитанной по формуле MDRD). 3467 (35%) пациентов имели патологический уровень альбуминурии (соотношение А/Кр мочи $\geq 33,9$ мг/ммоль), 791 (7,9%) – макроальбуминурию (соотношение А/Кр мочи $>33,9$ мг/ммоль), 2199 (22,2%) –

рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Уровень креатинина и соотношение А/Кр мочи определялись каждые 12 мес в локальных лабораториях центров. Последнее необходимо рассматривать как ограничение исследования. Применение препаратов ренопротективной направленности, а также для контроля АД и сердечно-сосудистого риска оставалось в компетенции исследователей согласно действующим рекомендациям. К последнему визиту пациенты группы плацебо чаще, чем группы дулаглутид, получали препараты, влияющие на почечные исходы, включая ингибиторы НГЛТ2 (7,3% vs 5,3%), блокаторы РААС (77,6% vs 75,8%).

Конечная комбинированная почечная точка как часть микроваскулярного исхода значительно реже фиксировалась в группе пациентов, получавших дулаглутид (848 (17,1%)), чем в группе пациентов, получавших плацебо (970 (19,6%)) (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,93; $p=0,0004$) (рис. 4).

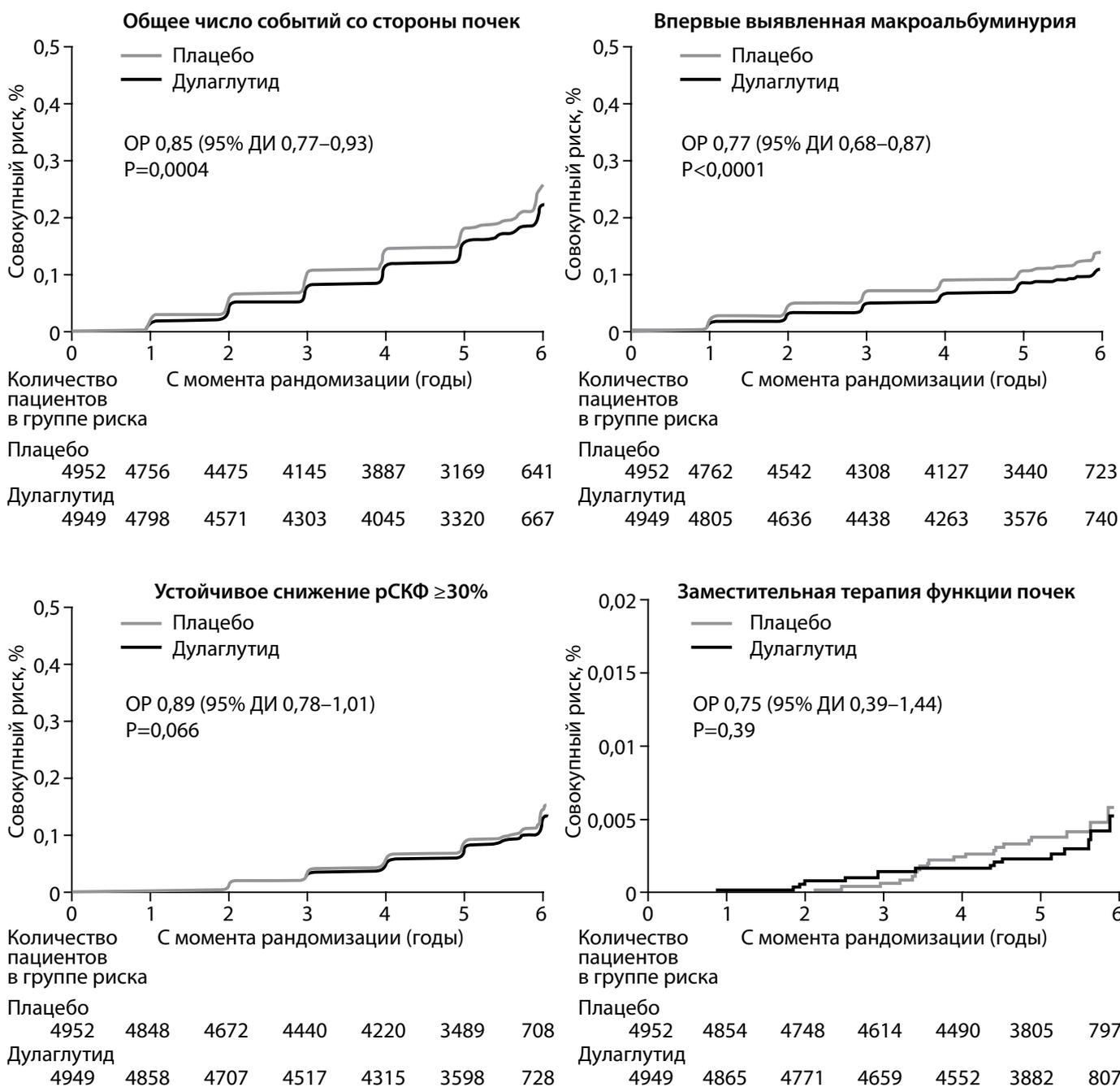


Рисунок 4. Конечная комбинированная почечная точка и составляющие ее компоненты (исследование REWIND).

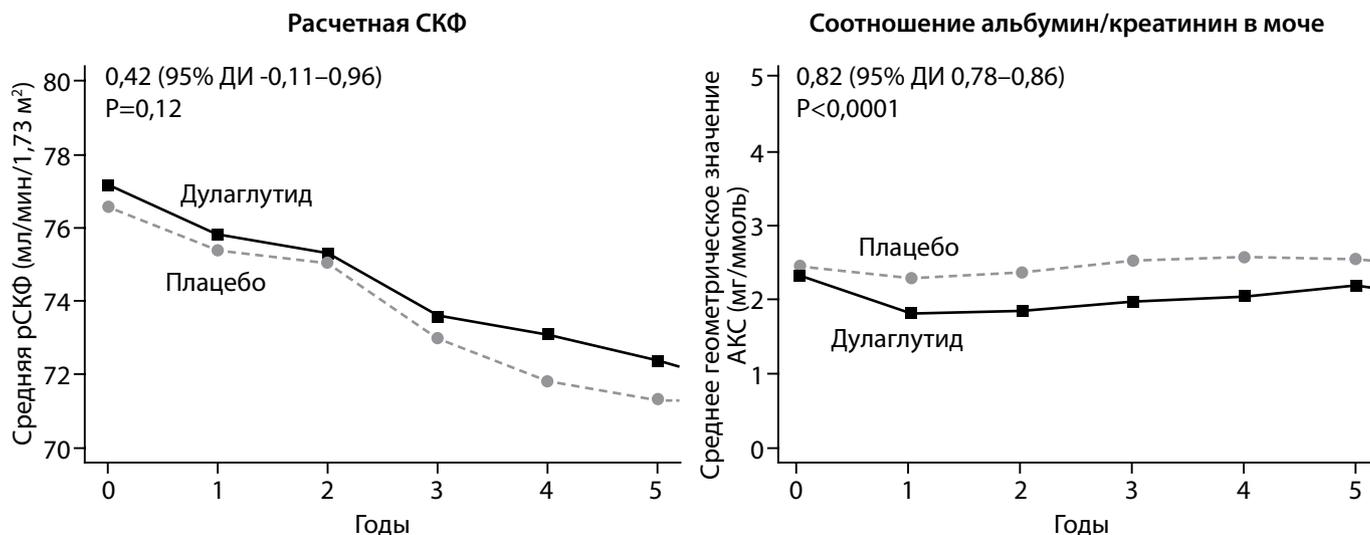


Рисунок 5. Динамика показателей функции почек в исследовании REWIND.

Полученное преимущество сохранялось после учета конкурирующего риска смерти (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94; $p=0,001$). Был определен риск развития каждого компонента комбинированной конечной почечной точки: развития макроальбуминурии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87; $p<0,0001$), снижения рСКФ на 30% и более (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78–1,01; $p=0,066$), инициации заместительной почечной терапии (ОР 0,75; 95% ДИ 0,39–1,44; $p=0,39$). Основную роль в полученном преимуществе для группы дулаглутида, как и в предыдущих исследованиях АР-ГПП1, сыграло снижение риска развития макроальбуминурии. Эффект дулаглутида на ренальный исход отмечен в подгруппах, различающихся по исходной рСКФ, альбуминурии и использованию препаратов для блокады РААС, а также по возрасту, полу, длительности диабета, HbA_{1c} . Следует отметить отсутствие различий в частоте серьезных почечных нежелательных явлений в группах дулаглутида и плацебо.

Надежность этих оценок эффектов дулаглутида на почечные исходы была дополнительно изучена методом чувствительного анализа, показавшего ассоциацию дулаглутида со снижением риска падения рСКФ на 40% и более (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,85; $p=0,0004$) и на 50% и более (ОР 0,56; 95% ДИ 0,41–0,76; $p<0,0001$) с соответствующими результатами для комбинированной почечной точки.

К концу исследования соотношение А/Кр мочи в группе дулаглутида оставалось ниже, чем в группе плацебо ($p<0,0001$), а рСКФ не различалась ($p=0,12$) (рис. 5).

Снижение HbA_{1c} и систолического АД было более выраженным в группе дулаглутида, что, возможно, частично могло повлиять на ренальные исходы, особенно на альбуминурический компонент, согласно имеющимся литературным данным [57, 58].

Таким образом, исследовательский анализ вторичных ренальных исходов у пациентов среднего и пожилого возраста со средней рСКФ 76,9 мл/мин/1,73 м² и наличием патологической альбуминурии в 35% случаев, получавших еженедельно 1,5 мг дулаглутида п/к (медиана наблюдения 5,4 лет), показал значимое снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки в сравнении с плацебо. Полученные данные подтверждают возможность предотвратить развитие ренального события у каждого 31 пациента с СД2 при лечении дула-

глутидом в эти сроки. Хотя дулаглутид численно снизил риск развития всех трех компонентов комбинированной конечной почечной точки, наибольший эффект отмечен для развития макроальбуминурии. Эти данные согласуются с результатами исследований других АР-ГПП1 по сердечно-сосудистым исходам, в которых ренальный исход оказался под сильным воздействием снижения риска развития макроальбуминурии.

Не удалось подтвердить полученный ранее преимущественный эффект дулаглутида на замедление снижения рСКФ у лиц с почечной недостаточностью (средняя рСКФ 38 мл/мин/1,73 м²) в исследовании AWARD-7 [59]. Впрочем, при оценке чувствительности в исследовании REWIND было показано влияние дулаглутида на снижение рСКФ на 40% и 50% и более, подтверждающее возможную ренопротекцию, которая заслуживает дальнейшего изучения.

Что же добавили полученные результаты к нашим знаниям о ренальных эффектах АР-ГПП1? Прежде всего, подтверждение возможности терапии дулаглутидом снижения риска прогрессирования почечной патологии и персистенции (сохранения) этого эффекта в течение 5 лет у пациентов с СД2 с широким диапазоном базовой почечной функции, контроля гликемии и выраженности сердечно-сосудистой патологии, включая факторы риска ее развития. Многоцентровой дизайн, большая популяция пациентов, длительность наблюдения, несомненно, усиливают значимость полученных данных. Важно отметить, что результаты ренальных исходов выходят за рамки влияния дулаглутида на контроль гликемии, веса, АД и независимы от блокады РААС.

Несмотря на убедительные результаты исследований АР-ГПП1, преждевременно делать однозначные выводы о ренальных преимуществах этой группы препаратов, поскольку они получены в рамках оценки их сердечно-сосудистой безопасности. Иницированное исследование FLOW, испытывающее эффекты семаглутида у пациентов с ДБП, призвано ответить на вопрос – могут ли быть АР-ГПП1 полезным инструментом для лечения почечной патологии? Первичная конечная точка в 5-летнем исследовании имеет определенный ренальный статус – снижение рСКФ на 50% и более, достижение ТПН, ренальная смерть или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Наступает эра новых препаратов (по сути, сахароснижающих) для профилактики и лечения ДБП, нацеленных на долгосрочную перспективу клинических преимуществ с учетом высокого кардиоваскулярного риска. Более того, вероятно, различающиеся пути ренопротекции могут дать комплементарный результат при их комбинации (прежде всего, АР-ГПП1 с ингибиторами НГЛТ2). Исследование механизмов кардиоренальных влияний этих групп препаратов в будущем может помочь и популяции пациентов без СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей рукописи.

Участие авторов. Шамхалова М.Ш. – написание, редактирование текста; Скляник И.А. – редактирование текста; Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121–132. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023–1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
- Осложнения сахарного диабета. Лечение и профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2017. — 744 с. [Oslozhneniya sakharnogo diabeta. Lecheniye i profilaktika. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. 744 p. (In Russ.)]
- Afrarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA.* 2016;316(6):602–610. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney diseases measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(98540):1662–1673. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
- Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev.* 2011;2011:CD006423. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):203–216. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12591>
- Smits MM, van Raalte DH, Tonneijck L, et al. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. *Gut.* 2016;65(4):702–711. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310572>
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: meta-analysis. *Lancet Diab Endocr.* 2018;6(2):105–113. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Avgerinos I, Karaqiannis T, Malandris K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):188–193. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13484>
- Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2017;54(10): 933–941. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1031-9>
- Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1081–1088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.006>
- Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonist and kidney protection. *Medicina.* 2019;55:233. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060233>
- Skov J, Dejgaard A, Frokiaer J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E664–E671. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855>
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):3055–3061. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031403>
- Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(8):E641–E649. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00429.2014>
- Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(2):178–185. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12601>
- Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(7):1412–1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3938-z>
- Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(11):581–589. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12651>
- Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med.* 2013;19(5):567–575. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
- Lovshin JA, Barnie A, de Almeida A, et al. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):132–139. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1958>
- Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2042–2050. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1371>
- Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014;85(3):579–589. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.427>
- Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int.* 2014;86(4):701–711. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.236>
- Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017;43 Suppl 1:2S20–2S27. doi: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30069-1)
- Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, et al. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(2):F123–F127. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00394.2015>
- McDonough AA, Leong PK, Yang LE. Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;986:669–677. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07281.x>
- Van Baar MJ, van der Art AB, Hoogenberg K, et al. The incretin pathway as a therapeutic target in diabetic kidney disease: a clinical focus on GLP-1 receptor agonists. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819865398. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018819865398>
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: Novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280–1290. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1934>
- Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(2):88–103. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272>
- Von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(5):670–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.04.004>

33. Von Scholten BJ, Lajer M, Goetzel JP, et al. Time course and mechanisms of the anti-hypertensive and renal effects of liraglutide treatment. *Diabet Med*. 2015;32(3):343–352. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12594>
34. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRARENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222–230. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2883>
35. Tuttle KR, Heilmann C, Hoogwerf BJ, et al. Effects of exenatide on kidney function, adverse events, and clinical end points of kidney disease in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):396–398. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.026>
36. Tuttle KR, McKinney TD, Davidson JA, et al. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):436–441. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12816>
37. Von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):239–247. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12808>
38. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide versus once-daily insulin glulisine in type 2 diabetes patients on insulin-glargine: an 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669–1680. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12985>
39. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>
40. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *FASEB J*. 2017;31(5):2065–2075. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201601116R>
41. Koderá R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(4):965–978. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2028-x>
42. 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):1422–1434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.03.002>
43. Sourris KC, Yao H, Jerums G, et al. Can targeting the incretin pathway dampen RAGE-mediated events in diabetic nephropathy? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1252–1264. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150722141418>
44. Xin W, Li Z, Xu Y, et al. Autophagy protects human podocytes from high glucose-induced injury by preventing insulin resistance. *Metabolism*. 2016;65(9):1307–1315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.015>
45. Yang H, Li H, Wang Z, et al. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Surg Res*. 2013;185(2):825–832. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.042>
46. Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193473.
47. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(2):77–87. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.251>
48. Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
49. Sircana A, de Michieli F, Parente R, et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney disease: recent advances. *Pharmacological Research*. 2019;144:390–408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
50. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
51. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
52. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
53. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1):A522. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-522-p>
54. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
55. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)
57. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431–437. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
58. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–443. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
59. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605–617. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Скляник Игорь Александрович, н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Непфропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 56-64. doi: [10.14341/DM12379](https://doi.org/10.14341/DM12379)

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56-64. doi: [10.14341/DM12379](https://doi.org/10.14341/DM12379)