

Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003

© Н.С. Курочкина, С.Г. Саакян, Д.В. Устюжанин, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко, М.А. Шария

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 0000–0001–8126–1330; Саакян Сос Габриелович – ORCID 0000–0003–1846–1940; Устюжанин Дмитрий Владимирович – ORCID 0000–0002–0402–3977; Прус Юлия Андреевна – ORCID 0000–0002–5663–3005; Нозадзе Диана Нодариевна – ORCID 0000–0002–0088–071X; Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000–0003–1534–3965; Шария Мераб Арчилевич – ORCID 0000–0002–0370–5204. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):28–36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003

Абстракт

Цель – оценить соотношение белой и бурой жировой ткани с помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом, а также динамику изменения соотношения белой и бурой жировой ткани на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1).

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² и наличием сердечно-сосудистых заболеваний. У 27 пациентов имелся сахарный диабет 2 типа. Исследование в динамике проведено 15 пациентам (МРС исходно и через 6 мес. терапии). Всем больным была выполнена оценка общеклинического состояния, проведен биохимический анализ крови, измерены уровни адипокинов, проведена МРС жировой ткани надключичной области, печени и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) шеи.

Результаты. У пациентов с ожирением вне зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и степени ожирения по данным МРС значимой разницы в уровнях триглицеридов в жировой ткани надключичной области, ПЖК и печени не отмечается. При повторном визите через 6 месяцев терапии агонистами ГПП-1 отмечается положительная динамика в виде снижения объема жировой ткани в надключичной области (0,95 [0,94;0,96] против 0,93 [0,91;0,95], $p < 0,001$), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ($0,13 \pm 0,1$ против $0,06 \pm 0,04$, $p < 0,01$).

Заключение. В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, которое проводится в настоящее время. Наша работа показывает важность дальнейшего исследования состояния жировой ткани с использованием МРС у большего количества пациентов с ожирением и отслеживанием динамики соотношения белой и бурой жировой ткани. Раскрытие данного механизма действия агонистов ГПП-1 позволит расширить их применение у кардиологических пациентов.

Ключевые слова: ожирение, магнитно-резонансная спектроскопия, белая жировая ткань, бурая жировая ткань, агонисты ГПП-1.

The effect of glucagon-like peptide 1 agonists on white and brown adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients.

N.S. Kurochkina, S.G. Sahakyan, D.V. Ustyuzhanin, Yu.A. Prus, D.N. Nozadze, I.V. Sergienko, M.A. Sharia
Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology named after
Academician E.I. Chazov» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

Abstract

The aim – assessment of the ratio of white and brown adipose tissue using magnetic resonance spectroscopy (MRS) in patients with cardiovascular diseases, obesity, diabetes mellitus and the dynamics of changes in the ratio of white and brown adipose tissue before and after GLP-1 agonists treatment. **Material and methods.** 72 patients with a body mass index (BMI) over or equal 30 kg/m² and cardiovascular diseases were included. 27 patients had type 2 diabetes mellitus. The research in dynamic was conducted in 15 patients (MRS initially and after 6 months of therapy). The patients underwent a general clinical assessment, a biochemical blood test, and MRS of the adipose tissue of the supraclavicular region, liver and subcutaneous adipose tissue of the neck. Adipokine levels were measured in all cases.

Results. In obese patients, regardless of both the presence of type 2 diabetes mellitus and the degree of obesity, there was no significant difference in triglyceride levels in adipose tissue, according to the MRS. After 6 months of therapy with GLP-1 agonists, there was a positive trend - decreasing of the volume of adipose tissue in the supraclavicular region - (0.95[0.94; 0.96] versus 0.93[0.91; 0.95] $p < 0.001$), as well as a significant decrease in the level of triglycerides in the liver (0.13 ± 0.1 versus 0.06 ± 0.04 $p < 0.01$).

Conclusion. This article presents the primary results of influence of GLP-1 agonists therapy on adipose tissue. Our work shows the importance of further investigation of the state of adipose tissue using MRI in a larger number of obese patients and tracking the dynamics of the ratio of white and brown adipose tissue. The disclosure of this mechanism of action of GLP-1 agonists will expand their use in cardiologic patients.

Keywords: obesity, magnetic resonance spectroscopy, white adipose tissue, brown adipose tissue, GLP-1 agonists.

Введение

Ожирение является хроническим заболеванием и глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, сахарному диабету 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистым заболеваниям, что сопряжено с сокращением продолжительности жизни. С ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа в общей популяции отмечается увеличение случаев развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При НАЖБП происходит избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов. Текущий золотой стандарт количественного определения внутрипеченочного содержания липидов основан на инвазивной биопсии печени с последующим гистологическим анализом. Помимо инвазивного метода оценки содержания жировой ткани в печени, были разработаны неинвазивные методы, такие как ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография (КТ), МРС и магнитно-резонансная томография (МРТ) [1]. Среди этих методов УЗИ и КТ дают только качественную информацию о стеатозе печени, тогда как методы на основе МРС или МРТ способны

точно количественно определять даже небольшой объём жировой ткани [2]. Неинвазивные магнитно-резонансные методы уже доказали свой большой потенциал, особенно в продольных и поперечных исследованиях, касающихся различных метаболических состояний и схем лечения. В последние годы по этому вопросу проводились клинические и научные исследования.

Среди современных методов МРТ одновоксельная МРС стала золотым стандартом количественного определения содержания жира в печени благодаря высокой корреляции с морфологическим исследованием образцов печени. По сравнению с биопсией она менее инвазивна, не имеет риска геморрагических осложнений, идеально подходит для характеристики всей ткани и в меньшей степени зависит от вариабельности наблюдателя при гистологическом исследовании. Кроме того, она позволяет проводить повторные измерения и сопутствующую оценку стеатоза различных тканей, что является важным моментом при фенотипировании ожирения [3, 4].

Белая и бурая жировые ткани представляют собой два варианта жировой ткани, которые участвуют в энергетическом обмене с принципиально противоположными функциями. Белая жировая

ткань хранит энергию в форме триглицеридов, тогда как бурая жировая ткань окисляет жирные кислоты, вызывая адаптивный термогенез, поддерживая внутреннюю температуру тела. Концентрация бурой жировой ткани в организме человека может изменяться с возрастом и изменением массы тела.

При проведении МРС оценивается отношение площадей воды к пикам сигналов от липидов, что коррелирует с содержанием триглицеридов в печени, в подкожной жировой клетчатке (ПЖК), в надключичной ямке. Отличительной особенностью белой жировой ткани при МРС является минимальное количество воды, преобладание липидов, тогда как в бурой жировой ткани количество воды значительно выше.

Основной целью при лечении ожирения является уменьшение объема белой жировой ткани. Для лечения пациентов с ожирением и НАЖБП рекомендована модификация образа жизни, состоящая из диеты, физических упражнений и снижения веса [5].

Препаратами, которые исходно разрабатывались для лечения сахарного диабета, а в последующем продемонстрировали положительное влияние на лечение ожирения, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Именно эти препараты продемонстрировали влияние на твердые конечные точки у больных с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза. Агонисты ГПП-1 снижают вес, улучшают гликемию, уменьшают количество сердечно-сосудистых событий у людей с сахарным диабетом и имеют дополнительные кардиопротективные эффекты.

Одной из главных целей при лечении пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (в т.ч. атеросклеротического генеза) является снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данной когорте пациентов этого можно достичь добавлением к терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (НГЛТ-2) и/или агонистов рецепторов ГПП-1 [6, 7], имеющих доказанную в клинических исследованиях SELECT, SUSTAIN и LEADER эффективность в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также усиления кардиопротекции и нефропротекции.

Целью нашего исследования является изучение соотношения белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ССЗ, сахарным диабетом (СД) 2 типа методом МРС, а также оценка динамики показателей МРС на фоне применения агонистов ГПП-1.

Материал и методы

В данную работу были включены пациенты старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ) более

30 кг/м². Критериями исключения из исследования являлись: сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, СД 1 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, воспалительные заболевания, гипо- или гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²), острый коронарный синдром, а также плановое чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Исследование проведено по разработанному в ФГБУ НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России протоколу МРС, направленному на количественную оценку компонентов жировой ткани в надключичной области, ПЖК и жировой ткани печени. Магнитно-резонансная спектроскопия проводилась на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera 1.5 T при комнатной температуре 25 °C. МР-спектры были получены от трех точек (воксели располагались в левом надключичном жировом депо, ПЖК шеи, печени). Содержание триглицеридов в надключичной области, ПЖК, и печени определяли путем интегрирования для каждого спектра частотной области и выражения результата в процентах от водного сигнала (% триглицеридов = $S_t / (S_w + S_t) \times 100\%$), где S_t – площадь под пиком триглицеридов, S_w – площадь под пиком воды.

Обследование пациентов проводилось после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 261 от 26.10.2020).

Всем пациентам была выполнена оценка общеклинического состояния, включающая сбор анамнеза, осмотр, анализ антропометрических данных, был проведен биохимический анализ крови (липидный профиль, глюкоза, гликированный гемоглобин, индекс резистентности к инсулину (HOMA-IR)), а также были определены уровни адипокинов (адипонектина, резистина, лептина) в сыворотке крови. Сбор анамнеза включал оценку факторов риска развития ССЗ и имеющихся в наличии заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Антропометрические исследования включали измерение роста, массы тела, окружности талии обследуемого. Массу тела измеряли на стандартизированных медицинских электронных весах ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия). Рост измерялся без обуви при помощи стандартного ростомера. ИМТ рассчитывался путем деления показателя массы тела (кг) на показатель роста, возведенного в квадрат (м²). Наличие ИМТ 30 кг/м² и более соответствовало ожирению согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ [8].

Забор крови осуществлялся из вены локтевого сгиба после 12 часов голодания. Проводилось

биохимическое исследование венозной крови для оценки уровней ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, адипокинов (лептин, резистин, адипонектин). Рассчитывался индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) с помощью формулы: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

После первого визита и проведения МРС пациенты начинали прием семаглутида с титрацией дозы: первые 4 недели – по 0,5 мг 1 раз в неделю подкожно, с 5 недели – 1,0 мг 1 раз в неделю подкожно, либо лираглутида с титрацией дозы от 0,6 мг 1 раз в день подкожно, еженедельно увеличивая дозу на 0,6 мг/сут до достижения лечебной дозировки 3 мг 1 раз/сут, минимальный курс приема составлял 6 месяцев. При повторном визите через 6 месяцев проводилось биохимическое исследование венозной крови и магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани в надключичной области, ПЖК шеи и печени.

Статистическая обработка проведена с использованием программы MedCalc® statistical software и Microsoft Excel. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для показателей с нормальным распределением и медианы с интерквартильным разбросом [25%; 75%] для показателей с распределением, отличным от нормального. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%).

Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения по качественным признакам – χ^2 -тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных

В анализ были включены данные 72 пациентов с ИМТ более 30 кг/м², исходно пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа, из которых 27 пациентов были с СД 2 типа и 45 – без СД 2 типа. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группе с наличием СД 2 типа отмечался более высокий уровень ИМТ ($p=0,02$), встречался чаще метаболический синдром ($p < 0,001$), ИБС ($p=0,03$) и стентирование коронарных артерий ($p=0,04$). Стеатоз печени (уровень триглицеридов печени более 5,6%) встречался у 70,4 % пациентов с СД 2 типа и у 57,7% без СД. На момент включения значимой разницы в приеме гиполипидемической терапии не отмечалось. Несмотря на прием гипогликемической терапии (метформин 74,1%, сульфанилмочевина 11,1%, эмпаглифлозин 29,6%) в группе с СД 2 типа отмечался значимо повышенный уровень глюкозы и гликированного

гемоглобина ($p < 0,001$), что свидетельствует о недостижении целевых значений гликированного гемоглобина [9]. При оценке показателей МРС значимой разницы в уровне триглицеридов жировой ткани надключичной области, печени и ПЖК шеи между пациентами в группах с СД 2 типа и без СД 2 типа не отмечалось. Результаты представлены в таблице 1.

При разделении групп в зависимости от степени ожирения проведена оценка между 1 и 3 степенями ожирения. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу; у пациентов с 3 степенью ожирения ИМТ и ОТ были закономерно выше ($p < 0,001$). По результатам лабораторных анализов уровень гликемии и липидный профиль в группах не различались, однако у пациентов с ожирением 3 степени был значимо повышен уровень лептина (46,8 [45,0;67,7] против 20,4 [14,3;29,2] нг/мл $p < 0,001$) [10]. При оценке результатов МРС в этих группах также не отмечалось статистически значимой разницы в уровнях триглицеридов в надключичной области, печени и ПЖК шеи.

Результаты представлены в таблице 2.

При визите через 6 месяцев приема агонистов ГПП-1 у пациентов ($n=15$) выявлено снижение ИМТ и ОТ, а также положительная динамика результатов лабораторных показателей и МРС.

При повторном МРС отмечается уменьшение соотношения триглицеридов и воды в надключичной области (0,93 [0,91;0,95] против 0,95 [0,94;0,96], $p < 0,001$), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ($0,13 \pm 0,1$ против $0,06 \pm 0,04$, $p < 0,01$). В ПЖК шеи уровень триглицеридов значимо не снизился. Область ПЖК шеи является референтным местом с содержанием белой жировой ткани, таким образом изменение уровня триглицеридов в динамике не значимо для этой области. Жировой гепатоз исходно был у 66,6%, на фоне терапии и снижения массы тела отмечается значительное уменьшение выраженности жирового гепатоза печени.

Результаты представлены в таблице 3.

Обсуждение

Ожирение является пандемией, которая имеет тенденцию к дальнейшему росту, что особенно важно, поскольку увеличение веса связано с повышенным риском развития опасных для жизни сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринных систем. Сочетание ожирения и СД 2 типа многократно ухудшает прогноз пациентов в отношении развития ССЗ [11]. Это находит отражение и в нашем исследовании, где у коморбидных пациентов значимо чаще, чем у пациентов только с ожирением, но без СД 2 типа развивалась ИБС (55,6% против 20%, $p=0,03$) и проводилось стентирование коронарных артерий (37% против 11,1%, $p=0,04$). Это обуславливает большой интерес к разработке

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, принимаемая терапия

Показатель	СД 2+ n=27	СД 2- n=45	p
Возраст, годы	57 ± 11	51 ± 12	0,56
Вес, кг	114,4 ± 24,0	103,9 ± 20,2	0,16
ИМТ, кг/м ²	39 ± 7,4	35,3 ± 5,2	0,02
ОТ, см	118,0 ± 16,4	109,1 ± 15,7	0,97
Мужчины	11 (40,8%)	19 (42,2%)	0,94
Курение	7 (25,9%)	11 (24,4%)	0,91
Гипертоническая болезнь	24 (88,8%)	36 (80%)	0,77
ИБС	15 (55,6%)	9 (20%)	0,03
Инфаркт миокарда	2 (7,4%)	3 (6,7%)	0,91
Шунтирование	2 (7,4%)	0 (0%)	0,08
Стентирование КА	10 (37%)	5 (11,1%)	0,04
Атеросклероз БЦА	11 (40,7%)	10 (22,2%)	0,22
Метаболический синдром	15 (55,6%)	2 (4,4%)	<0,001
Стеатоз печени	19 (70,4%)	26 (57,7%)	0,61
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	4,8 [3,8;6,2]	5,8[4,6;6,7]	0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 ± 1,3	3,5 ± 1,3	0,99
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,0;1,5]	0,24
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,2;2,4]	1,5 [1,2;2,1]	0,34
Глюкоза, ммоль/л	7,1 [5,3;8,3]	5,2 [4,8;5,5]	<0,001
АСТ, ммоль/л	25 [17,3;34,8]	19 [15;24]	0,04
АЛТ, ммоль/л	26 [18;46,5]	21[17;28,5]	0,22
Гликированный гемоглобин, %	6,9 ± 1,8	4,6 ± 0,7	<0,001
НОМА-IR	3,9 ± 1,8	1,2 ± 0,4	<0,001
Адипонектин, нг/мл	4,53 [3,68;10,12]	5,32 [4,05;8,2]	0,97
Лептин, нг/мл	29,7 [18,7;44,45]	36,2 [16,07;50,16]	0,64
Резистин, нг/мл	5,6 [4,44;6,99]	5,84 [4,35;7,86]	0,62
Показатели МР-спектроскопии			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,95 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,09
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,1
Печень, процент триглицеридов	0,09 [0,05;0,21]	0,07 [0,04;0,12]	0,3
Терапия			
Статины	22 (81,5%)	25 (55,6 %)	0,09
Статины и эзетимиб	6 (22,2%)	9 (20%)	0,86
Метформин	20 (74,1%)	1 (2,2%)	< 0,0001
Сульфонилмочевина	3 (11,1%)	0 (0%)	0,03
Эмпаглифлозин	8 (29,6%)	1 (2,2%)	< 0,001
Лираглутид	3 (11,1%)	7 (15,6%)	0,65
Семаглутид	20 (74,1%)	29 (64,4%)	0,72

Примечания: данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или n (%) для качественных параметров. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, КА – коронарные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов в зависимости от степени ожирения

Показатель	Ожирение 1 степени n=31	Ожирение 3 степени n=19	p
Возраст, годы	52 ± 10	52 ± 12	0,42
Вес, кг	90,5 ± 12,6	131,9 ± 17,9	0,08
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 2,1	45,1 ± 4,3	0,001
ОТ, см	101,4 ± 13,3	127,4 ± 14,0	0,001
Мужчины	12 (38,7%)	7 (36,8%)	0,93
Курение	6 (19,4%)	6 (31,6%)	0,45
Гипертоническая болезнь	23 (74,2%)	18 (94,7%)	0,57
ИБС	10 (32,3%)	7 (36,8%)	0,82
Инфаркт миокарда	2 (6,5%)	1 (5,3%)	0,87
Шунтирование	1 (3,2%)	1 (5,3%)	0,73
Стентирование КА	7 (22,6%)	3 (15,8%)	0,63
Атеросклероз БЦА	9 (29%)	5 (26,3%)	0,88
Метаболический синдром	6 (19,4%)	9 (47,4%)	0,13
Сахарный диабет 2 типа	12 (38,7%)	11 (57,9%)	0,43
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,6;6,7]	5,3 [4,5;6,7]	0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 ± 1,4	3,4 ± 1,3	0,68
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,6]	1,2 [0,9;1,3]	0,30
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1;2,9]	1,5 [1,1;2,0]	0,39
Глюкоза, ммоль/л	5,23 [4,8;6,2]	5,8 [5,2;7,5]	0,06
АСТ, ммоль/л	19 [15;27,3]	21 [16,4;45]	0,19
АЛТ, ммоль/л	21 [15,3;33,3]	24 [18,3;55,5]	0,13
Гликированный гемоглобин, %	5,1 ± 1,1	5,9 ± 1,5	0,38
Адипонектин, нг/мл	6,83 [4,4;9,5]	5,16 [3,7;10,7]	0,71
Лептин, нг/мл	20,4 [14,3;29,2]	46,8 [45,0;67,7]	0,0002
Резистин, нг/мл	5,7 [5,0;7,5]	5,7 [4,7;7,2]	0,76
Показатели МР-спектроскопии			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,94 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,44
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,9
Печень, процент триглицеридов	0,06 [0,04;0,13]	0,09 [0,07;0,19]	0,13

Примечания: данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или n (%) для качественных параметров. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, КА – коронарные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

неинвазивных фармакотерапевтических средств для борьбы с ожирением. Агонисты рецептора ГПП-1 представляют собой уникальный класс противодиабетических препаратов, которые помимо улучшения гликемического контроля продемонстрировали многообещающие возможности в снижении веса у пациентов как с СД 2 типа так и без него [12]. Агонисты ГПП-1 оказывают влияние на суррогатные конечные точки (вес, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, ОХ, глюкозы, гликированного гемоглобина), а также

на твердые конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркты, инсульты).

Во многих исследованиях назначение агонистов ГПП-1 сопровождалось снижением риска ССО у пациентов с СД 2 типа [13, 14]. При этом в мировой литературе практически отсутствуют данные о влиянии ГПП-1 на качественное и количественное соотношение жировой ткани в надключичной области, печени и ПЖК у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа. В нашем

Таблица 3. Характеристика пациентов, принимавших агонисты ГПП-1 (n=15)

Показатель	Значение
Возраст, годы	52,8 ± 9,8
Мужчины	8 (53,3%)
Курение	1 (6,7%)
Гипертоническая болезнь	13 (86,7%)
ИБС	4 (26,7%)
Инфаркт миокарда	1 (6,7%)
Шунтирование	0 (0%)
Стентирование КА	3 (20%)
Атеросклероз БЦА	5 (33,3%)
Метаболический синдром	3 (20%)
Сахарный диабет	5 (33,3%)
Жировой гепатоз	10 (66,6%)
Терапия	
Статины	13 (86,7%)
Статины и эзетимиб	2 (13,3%)
Метформин	3 (20%)
Сульфонилмочевина	0 (0%)
Эмпаглифлозин	1 (6,7%)
Лираглутид	4 (26,7%)
Семаглутид	11 (73,3%)

Показатель	1 точка n=15	2 точка n=15	p
Вес, кг	99,2 ± 16,8	87,2 ± 13,5	0,04
ИМТ, кг/м ²	33,7 ± 5,0	29,6 ± 4,0	0,02
ОТ, см	108,5 ± 16,0	95,2 ± 12,8	0,02
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,9	4,1 ± 1,3	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 ± 1,7	2,2 ± 1,2	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,5]	1,4 [1,1;1,6]	0,13
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,9	1,5 ± 0,1	0,008
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,8;5,3]	5,1 [5,0;5,5]	0,96
Показатели МР-спектроскопии			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,95 [0,94;0,96]	0,93 [0,91;0,95]	<0,001
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 [0,97;0,98]	0,98 [0,96;0,99]	0,63
Печень, процент триглицеридов	0,13 ± 0,1	0,06 ± 0,04	<0,01

Примечания: данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или n (%) для качественных параметров. ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

исследовании при проведении МРС наличие СД 2 типа не влияло на содержание триглицеридов в жировой ткани различных локализаций у пациентов с ожирением.

При ожирении развиваются нарушения секреции, функции и баланса адипокинов. По мере увеличения объема жировой ткани и прогрессирования ожирения отмечается повышение секреции лептина [15]. Это находит подтверждение и в нашем исследовании, где у пациентов с ожирением 3 степени регистрировался более высокий уровень лептина в сравнении с группой пациентов с ожирением 1 степени (46,8 [45,0;67,7] против 20,4 [14,3;29,2], $p=0,0002$). Это можно объяснить тем, что гиперлептинемия представляет собой компенсаторный механизм для преодоления резистентности к лептину, которая возникает при ожирении.

НАЖБП часто встречается у людей с СД 2 типа с учётом особенностей патогенеза последнего: хроническая гиперинсулинемия и гипергликемия сопровождаются повышением уровня свободных жирных кислот в плазме, что, в свою очередь, приводит к усилению печеночного липогенеза. Очевидно, что при сочетании ожирения и СД 2 типа выраженность НАЖБП, определяемая уровнем триглицеридов в печени, многократно возрастает, что в конечном итоге приводит к нарастающей печёночной недостаточности и циррозу печени. В исследуемой группе у 62,5% пациентов на исходном уровне имелся жировой гепатоз, после 6 месяцев терапии агонистами ГПП-1 отмечалась положительная динамика в виде уменьшения уровня триглицеридов в печени (до: $0,13 \pm 0,1$, после: $0,06 \pm 0,04$, $p=0,002$), что свидетельствует о благоприятном прогнозе. Препараты данной группы снижают количество жировой ткани по данным МР-спектроскопии. Наше исследование убедительно демонстрирует, что количество белой жировой ткани на фоне терапии агонистами ГПП-1 значительно снижается. Следовательно, мы в праве ожидать такие положительные эффекты, как восстановление функции жировой ткани у пациентов с ожирением, потеря ею проатерогенных свойств, приобретение антиатерогенных свойств, влияние на систему адипокинов, снижение факторов воспаления и другие положительные механизмы для лечения пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза. Наша работа показывает важность дальнейшего исследования состояния жировой ткани с использованием МРС у большего количества пациентов с ожирением и отслеживанием динамики соотношения белой и бурой жировой ткани. Раскрытие данного механизма действия агонистов ГПП-1 позволит расширить их применение у кардиологических пациентов.

Заключение

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, которое проводится в настоящее время. По результатам МРС у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа и степени ожирения значимой разницы показателей МРС в уровне триглицеридов жировой ткани надключичной области, печени и ПЖК шеи не отмечалось.

При повторном МРС через 6 месяцев на фоне терапии агонистами ГПП-1 отмечается уменьшение соотношения триглицеридов и воды в надключичной области ($0,95$ [0,94;0,96] против $0,93$ [0,91;0,95], $p<0,001$), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ($0,13 \pm 0,1$ против $0,06 \pm 0,04$, $p<0,01$) и повышение уровня воды, что можно рассматривать как увеличение объема бурой жировой ткани.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы / References

1. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, Kothan S. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics*. 2021;11(5):842. doi: 10.3390/diagnostics11050842.
2. Lin L, Zhang Q, Wang N, Jiang K, Lin Y, Chen Z, Wang J. Evaluation of brown adipose tissue with intermolecular double-quantum coherence magnetic resonance spectroscopy at 3.0 T. *NMR in Biomedicine*. 2022;35(6):e4676. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8.
3. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, Gabori B. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diab Obes Metab*. 2016;18(9):882-891. doi: 10.1111/dom.12680.
4. Ternovoy SK, Shiryayev GA, Ustyuzhanin DV. The use of proton magnetic resonance spectroscopy in the patients with fatty infiltration of the liver. *Clinical medicine*. 2015;93(6):62-67. In Russian. (Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. *Клиническая медицина*. 2015;93(6):62-67.)
5. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.
6. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, Kushner RF. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New Eng J Med*. 2021;384:989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
7. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Inv Med*. 2022;70(1):5-13. doi: 10.1136/jim-2021-001952.
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997 (No. WHO/NUT/NCD/98.1). World Health Organization. 1998.
9. Dedov II, Sbestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR, Sbestakova EA. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by AI Dedov, MV Sbestakova, AY Mayorov. 10th ed. *Diabetes mellitus*. 2022;24(1S):1-148. In Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2022;24(1S):1-148.) doi: 10.14341/DM12802.
10. Landeche MF, Tuerro C, Valentin V, Bilbao I, Higuera M, Frébbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
11. Gub DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pub Health*. 2009;9(1):1-20. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
12. Hope DC, Tan TM, Bloom SR. No guts, no loss: toward the ideal treatment for obesity in the twenty-first century. *Front Endocrinol*. 2018;9:442. doi: 10.3389/fendo.2018.00442.
13. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-1061. doi: 10.1002/oby.22794.
14. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019;10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
15. Kurochkina NS, Prus YA, Popova AB, Nozadze DN, Ansbeles AA, Masenko VP, et al. Study of the level of adipokines in patients with overweight and obesity, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2022;2(47):21-32. In Russian. (Курочкина Н.С., Прус Ю.А., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Аниселес А.А., Масенко В.П., Шарф Т.В., Ткачева М.В., Шария М.А., Сергиенко И.В. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022;2(47):21-32.) doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0004.