

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та метаболічно-асоційованою стеатозною хворобою печінки. Огляд



С. М. Ткач

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2 типу викликає занепокоєння в галузі охорони здоров'я в усьому світі. Згідно з епідеміологічними даними, у 2017 р. ЦД 2 типу підтверджено у близько 462 млн осіб [1]. Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП) також має велику поширеність у загальній популяції — від 13,5 % в Африці до 31,8 % на Близькому Сході. У клінічній практиці МАСХП і ЦД 2 типу зазвичай співіснують, а епідеміологічні дані свідчать про сильний двонаправлений зв'язок між цими хворобами [2]. Установлено, що 50—70 % осіб із ЦД 2 типу мають МАСХП [3]. Також МАСХП є сильним клінічним предиктором інсулінорезистентності (ІР) і метаболічного синдрому та вважається підтвердженим чинником ризику розвитку ЦД 2 типу [4]. Відповідно до метааналізу 80 досліджень у 20 країнах, глобальні показники поширеності МАСХП, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) і розвиненого фіброзу в пацієнтів із ЦД 2 типу становили 55,5, 37,3 і 17,0 % відповідно [5]. Існування ЦД 2 типу тісно пов'язане не лише з виразним фіброзом печінки, а й зі швидким його прогресуванням до цирозу печінки [6, 7]. Так, в Японії захворювання печінки є третьою основною причиною смертності (9,3 %) пацієнтів із ЦД 2 типу [8].

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки є основною причиною захворювань печінки

у світі. У США МАСГ є основною причиною термінальної стадії захворювання печінки та основним показанням до трансплантації печінки. До чинників ризику розвитку МАСХП належать ожиріння, ЦД 2 типу та метаболічний синдром, імовірно, вживання алкоголю. Розглядають МАСХП як печінковий вияв метаболічного синдрому, оскільки вона поширена серед пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу [9]. Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки охоплює широкий клінічний спектр — від жирової дистрофії печінки до МАСГ, прогресивного фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [10]. Метаболічно-асоційований стеатогепатит у хворих на ЦД 2 типу іноді називають «діабетичною гепатопатією». Метааналіз епідеміологічних досліджень показав, що глобальна поширеність МАСХП становить близько 25 % з найвищими показниками на Близькому Сході та в Південній Америці та найнижчими в Африці [11]. За оцінками, МАСГ наявний у 2—5 % осіб у загальній популяції. На МАСХП припадає близько 20 % випадків МАСГ [6, 7].

Золотим стандартом для виявлення простого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту або фіброзу була біопсія печінки. Якщо понад 5 % гепатоцитів містять надлишок жиру, це вважають простим стеатозом. Діагностика МАСГ потребує наявності

стеатозу (понад 5 % гепатоцитів із накопиченням жиру), запалення часточок і балонної дегенерації гепатоцитів із поширенням переважно на зону 3 [12]. Метаболічно-асоційований стеатогепатит поступово прогресує до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [10]. Фіброз печінки демонструє внутрішньопечінкову гіперплазію сполучної тканини та її дифузне відкладення в печінці. Виділяють 4 стадії залежно від тяжкості: 1-ша — перивенулярний, перисинусоїдальний або перипортальний фіброз, 2-га — зона 3 і перипортальний фіброз, 3-тя — містоподібний фіброз, 4-та — цироз [13].

Під патогенезом МАСХП розуміють складну взаємодію чинників довкілля, ожиріння, змін кишкового мікробіому, генетичних варіантів, що призводить до порушення ліпідного гомеостазу й надмірного накопичення тригліцеридів та інших видів ліпідів у гепатоцитах. Ліпотоксичність і запалення є основними патогенними чинниками, пов'язаними з МАСГ [14]. Крім того, накопичується дедалі більше доказів щодо ролі надмірного харчування, яке негативно впливає на імунну систему. У прогресуванні МАСХП відіграє роль специфічний зв'язок між накопиченням жиру та запаленням. Адипокіни (найпоширеніші — лептин і адипонектин), що виробляються білою жировою тканиною, є головною ланкою між метаболізмом та імунітетом. Однак лептин і адипонектин відіграють різну роль в індукції запальної відповіді. Лептин підвищує регуляцію фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6 і пов'язаний з IP та ЦД 2 типу. Навпаки, адипонектин має протизапальні властивості, знижує експресію та вивільнення прозапальних імунних медіаторів, наприклад, активацію κB і експресію фактора некрозу пухлини α [15]. Крім того, адипонектин виявляє антиліпідну активність у гепатоцитах через збільшення окиснення вільних жирних кислот і зниження глюконеогенезу, надходження вільних жирних кислот і ліпогенезу *de novo* [16]. Є докази того, що вміст лептину в сироватці крові в пацієнтів із МАСХП підвищується, тоді як рівень адипонектину знижується, що пов'язано з характеристиками цих двох видів адипокінів [15, 16]. Крім того, системна IP є основною причиною прогресування простого стеатозу до МАСГ, цирозу та раку печінки [14, 17]. Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки та МАСГ створюють значний економічний тягар і знижують якість життя [18].

Як зазначено вище, біопсія печінки є золотим стандартом для діагностики МАСХП, але вона має обмеження (інвазивність, вартість), тому її

поступово замінюють неінвазивними стратегіями («біологічний» підхід, що ґрунтується на кількісному визначенні деяких біомаркерів у зразках сироватки крові, «фізичний» підхід із вимірюванням жорсткості печінки з використанням ультразвукової або магнітно-резонансної еластографії тощо). Попередні дослідження показали відсутність істотної кореляції між рівнем сироваткових біомаркерів, наприклад, ферментів печінки, та МАСХП [19]. Крім того, у пацієнтів із захворюванням печінки, що прогресує, фіксують зниження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). Таким чином, недоцільно встановлювати діагноз МАСХП лише на основі вмісту біомаркерів у сироватці крові, слід поєднувати визначення цих показників із фізичними вимірюваннями.

Еластографія дає змогу швидко оцінити наявність стеатозу та є досить точним дослідженням. Однак контрольований параметр ослаблення (CAP), виміряний при еластографії, обмежений високою частотою невдач за наявності ожиріння, відсутністю точної анатомічної локалізації та низькою точністю кількісного визначення ступеня стеатозу. Дослідження показали, що порівняно з магнітно-резонансною томографією (MPT), чутливість виявлення за допомогою комп'ютерної томографії є поганою для пацієнтів із низькою концентрацією жиру [20, 21]. Магнітно-резонансна томографія може виявити невелику кількість жиру в печінці та вважається найточнішим неінвазивним методом кількісного визначення жиру в печінці. Фракція жиру протонної щільності за допомогою MPT (MRI-PDFF) коригує спотворення зображень, які можуть впливати на вимірювання жиру в печінці, і розглядається як найбільш точний та відтворюваний біомаркер накопичення жиру в печінці [22]. У подовженій оцінці MRI-PDFF було точнішим дослідженням щодо виявлення накопичення жиру в печінці, ніж біопсія печінки [23]. Отже, MPT є дуже перспективним неінвазивним методом діагностики МАСХП.

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) — це кишковий інкретиновий гормон, який індукує втрату маси тіла та чутливість до інсуліну. Агоністи рецепторів GLP-1 (GLP-1 RAs) діють безпосередньо на гепатоцити людини *in vitro*, зменшуючи стеатоз шляхом зменшення ліпогенезу *de novo* та посилення окиснення жирних кислот [24, 25]. У дослідженні LEAN, яке вивчало вплив 48-тижневого лікування ліраглутидом у дозі 1,8 мг на гістологію печінки, зникнення МАСГ без погіршення фіброзу виявлено в 9 із 23 пацієнтів у групі лікування ліраглутидом та в 2 із 22 пацієнтів

у групі плацебо [26]. Крім того, кілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) порівнювали ефективність і безпечність GLP-1 RAs з іншими активними речовинами або плацебо в пацієнтів із ЦД 2 типу і MACXP, однак розмір вибірки в усіх дослідженнях був невеликим. Дослідники припускають, що в пацієнтів із ЦД 2 типу та MACXP за допомогою GLP-1 RAs можна досягти більшого поліпшення фіброзу та стеатозу печінки, ніж за допомогою інших антидіабетичних засобів або плацебо.

Нещодавно проведено комплексний системний огляд і метааналіз GLP-1 RAs, які найчастіше призначають, на основі найбільшого пулу досліджень ефективності GLP-1 RAs у пацієнтів із ЦД 2 типу та MACXP. Метааналіз показав, що порівняно з плацебо або іншими активними препаратами GLP-1 RAs можуть значно поліпшити кількість внутрішньопечінкового жиру (ВПЖ), підшкірної жирової тканини, вісцеральної жирової тканини, рівень АЛТ і аспаратамінотрансферази (АСТ), масу тіла, індекс маси тіла, обвід талії, рівень глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR), вміст загального холестерину і тригліцеридів [27]. Використання GLP-1 RAs не спричинило статистично значущих змін індексів фіброзу печінки FIB-4 і NAFLD fibrosis score (NFS), постпрандіального рівня глюкози, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької та високої густини, систолічного або діастолічного тиску порівняно з контролем. Основними побічними явищами, зареєстрованими для GLP-1 RAs, були легкий або помірний шлунково-кишковий дискомфорт і безсимптомна гіпоглікемія, які минали через кілька тижнів.

Як відомо, поліпшення IP і втрата маси тіла є наріжним каменем лікування MACXP. Інсулінорезистентність у пацієнтів з MACXP пов'язана зі зниженою секрецією адипонектину адипоцитами, що виявляється здебільшого опосередкованою адипонектином сигнальною регуляцією β -окиснення жирних кислот, пригніченням утилізації глюкози та синтезу жирних кислот. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки дослідження продемонстрували, що GLP-1 RAs пов'язані з поліпшенням ліпогенезу *de novo*, β -окиснення й IP (системної, жирової та печінкової) [28]. Крім того, GLP-1 RAs можуть впливати на IP через сприяння втраті ваги (через затримку спорожнення шлунка, пригнічення апетиту). Індекс HOMA-IR — це показник для оцінки IP. Показано, що GLP-1 RAs можуть поліпшити HOMA-IR. Це додатково доводить, що ці препарати корисні для лікування

MACXP. Відомо, що найбільш значущим чинником ризику смерті від MACXP є серцево-судинні захворювання, а GLP-1 RAs відіграють додаткову роль у зниженні ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій і серцево-судинних смертей у пацієнтів із ЦД 2 типу з групи високого ризику, особливо в азіатському регіоні [29]. Оскільки ЦД 2 типу й MACXP дуже часто співіснують, GLP-1 RAs мають потенціал щодо зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із MACXP. Однак їхня користь показана лише за тривалого застосування ліраглутиду, ін'єкційного семаглутиду та дулаглутиду [30, 31].

Попередні дослідження показали, що GLP-1 RAs діють безпосередньо на гепатоцити людини, зменшуючи стеатоз, запобігаючи регенерації жиру та підсилюючи окиснення жирних кислот, знижують кількість ВПЖ без застосування інсуліну і не мають зв'язку із втратою маси тіла [32, 33]. Однак в одному дослідженні виявлено, що зниження маси тіла зменшує вміст внутрішньопечінкового жиру та рівень амінотрансфераз [34]. Систематичний огляд (23 РКД впливу змін способу життя, таких як дієта, фізична активність та/або фізичні вправи, на печінкові показники стеатозу) продемонстрував сильний зв'язок між зниженням рівня ВПЖ і печінкових амінотрансфераз та втратою маси тіла [35]. Хоча втрата 5—7 % маси тіла може зменшити стеатоз, для ефективного лікування стеатогепатиту необхідне зниження ваги на 8—10 %. У пацієнтів із втратою маси тіла ≥ 10 %, крім зникнення стеатогепатиту, може відбуватися регресія фіброзу [36]. Імовірно, фізичні вправи та контроль дієти мають на MACXP обмежений вплив, оскільки лише 3—6 % пацієнтів втрачають масу тіла тривалим втручанням у спосіб життя, менше половини з них досягають зниження маси тіла на 7 %.

Останніми роками клінічну роль GLP-1 RAs широко досліджували в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу та MACXP. Велика кількість клінічних досліджень показала, що GLP-1 RAs є кращими, ніж плацебо або інші активні препарати, щодо здатності досягати значного зниження ВПЖ [26, 37—39]. Декілька досліджень показали, що GLP-1 RAs спричиняють значну зміну ВПЖ, яка корелює зі змінами маси тіла та HbA1c у пацієнтів із ЦД 2 типу й MACXP [40]. У цих дослідженнях пацієнтів розподілили на дві підгрупи залежно від втрати маси тіла: < 5 % або ≥ 5 %. Автори дійшли висновку, що зменшення ВПЖ у пацієнтів, які досягли помітної втрати маси тіла, було значно більшим, ніж у тих, хто втратив менше маси тіла. W. Feng та співавт. повідомили, що у пацієнтів з ЦД 2 типу

та МАСХП, у яких рівень HbA1c знизився на $\geq 2,5\%$, зафіксовано більше зменшення ВПЖ, ніж в осіб, у яких HbA1c знизився на $< 2,5\%$ [37]. Пацієнти з HbA1c $< 6,5\%$ мали значно нижчий вміст ВПЖ, ніж особи з HbA1c $\geq 6,5\%$. Ці результати узгоджуються з іншими даними щодо значного зниження вмісту жиру в печінці, індексу маси тіла та концентрації HbA1c у пацієнтів, які отримували GLP-1 RAs, порівняно з контрольною групою. Наведені дані свідчать, що GLP-1 RAs ефективні для поліпшення стеатозу печінки та тісно пов'язані зі зниженням маси тіла, але мають обмежений ефект, що узгоджується з результатами попередніх РКД [40—43]. Необхідно провести додаткові дослідження для з'ясування ролі GLP-1 RAs у поєднанні зі втратою маси тіла в лікуванні ЦД 2 типу й МАСХП.

Відомо, що МАСГ є фазою МАСХП, а головна мета лікування МАСГ — запобігання розвитку цирозу печінки. Установлено, що GLP-1 RAs позитивно впливали на лікування МАСГ, окрім зниження кількості ВПЖ, поліпшення рівня ферментів печінки та метаболічного індексу. У невеликому клінічному дослідженні другої фази за участю 52 пацієнтів із підтвердженим біопсією МАСГ особи, які отримували підшкірні ін'єкції ліраглутиду (1,8 мг/добу протягом 48 тиж), досягли значно більшого зниження частоти МАСГ, ніж ті, хто отримував плацебо [26]. Попри те, що цей висновок був вражаючим, ліраглутид може бути недостатньо переконливим для демонстрації гістологічних поліпшень у невеликих зразках. У дослідженні другої фази 320 пацієнтів із підтвердженим біопсією МАСГ були рандомізовані для щоденного підшкірного введення семаглутиду в дозі 0,4 або 2,4 мг чи плацебо протягом 72 або 48 тиж. Виявлено, що підшкірні ін'єкції 0,4 і 2,4 мг семаглутиду зменшували гістологічні вияви МАСГ, хоча не впливали на реверсію фіброзу [44]. З огляду на це очікується, що буде доведена користь семаглутиду для лікування МАСГ за допомогою додаткових клінічних випробувань третьої фази. Нещодавно дослідження показало, що семаглутид порівняно з плацебо зменшував стеатоз, але не жорсткість печінки в осіб із МАСХП, оціненою за допомогою MPT [45]. Отже, результати цього дослідження свідчать, що семаглутид не сприяв зменшенню фіброзу в пацієнтів з МАСХП, що узгоджується з даними попередніх досліджень. Значне поліпшення гістології печінки, підтверджене результатами біопсії, за допомогою лікування GLP-1 RAs забезпечує найбільш суттєві докази ефективності GLP-1 RAs у лікуванні МАСГ, хоча роль GLP-1 RAs

необхідно підтвердити у великій вибірці контрольованого випробування з тривалим спостереженням.

Таким чином, проведені останнім часом дослідження надали додаткове підтвердження того, що GLP-1 RAs мають позитивний ефект у пацієнтів із ЦД 2 типу та МАСХП, поліпшують вміст ВПЖ, підшкірної та вісцеральної жирової тканини, маркери запалення, сприяють зменшенню маси тіла, обводу талії, HOMA-IR, рівня трансаміназ, глюкози в крові натще та ліпідів у сироватці крові. Тому GLP-1 RAs можна розглядати як потенційну стратегію лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та МАСХП, якщо немає протипоказань. Тривають кілька великих проспективних досліджень ефективності та безпечності GLP-1 RAs у цих пацієнтів. Подальші дослідження цього типу необхідні для розуміння прямого та непрямого впливу GLP-1 RAs на патогенез і прогноз ЦД 2 типу та МАСХП.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes — global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
2. Lee BW, Lee YH, Park CY, Rhee EJ, Lee WY, Kim NH, Choi KM, Park KG, Choi YK, Cha BS, Lee DH; Korean Diabetes Association (KDA) Fatty Liver Research Group. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Position Statement of the Fatty Liver Research Group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J*. 2020 Jun;44(3):382-401. doi: 10.4093/dmj.2020.0010. Epub 2020 May 11. PMID: 32431115; PMCID: PMC7332334.
3. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-90. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
4. Lee YH, Cho Y, Lee BW, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):31-45. doi: 10.4093/dmj.2019.0011.
5. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
6. Fujii H, Imajo K, Yoneda M, et al. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty Liver Disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1390-5. doi: 10.1111/jgh.14595.
7. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427-41. doi: 10.1016/j.diabet.2019.12.007.

8. Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001–2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017;8(3):397–410. doi: 10.1111/jdi.12645.
9. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019 Jun;69(6):2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251. PMID: 30179269.
10. De Minicis S, Day C, Svegliati-Baroni G. From NAFLD to NASH and HCC: Pathogenetic mechanisms and therapeutic insights. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5239–49. doi: 10.2174/1381612811319290006.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
12. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciato M, Baciocchi F, Mangia A, Cazzagon N, Guido M. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica.* 2021 Jun;113(3):194–202. doi: 10.32074/1591-951X-242. PMID: 34294937; PMCID: PMC8299321.
13. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, Jang BK, Kim SG, Ahn SB, Kim H, Jun DW, Choi JJ, Song DS, Kim W, Jeong SW, Kim MY, Koh H, Jeong S, Lee JW, Cho YK; Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jul;27(3):363–401. doi: 10.3350/cmh.2021.0178. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34154309; PMCID: PMC8273632.
14. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun.* 2020 Jan 14;4(4):478–492. doi: 10.1002/hep4.1479. PMID: 32258944; PMCID: PMC7109346.
15. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology.* 2018;3(65):59–63. DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
16. Gatselis NK, Ntaios G, Makaritsis K, Dalekos GN. Adiponectin: a key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Med.* 2014;14(2):121–31. doi: 10.1007/s10238-012-0227-0.
17. Bolshova O, Malinowska T. The content of ghrelin and leptin in the blood plasma of children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018;14(8):719–24. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849>.
18. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
19. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):792–8. doi: 10.1002/hep.22429. PMID: 18752331.
20. Caussy C, Alkharish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, Ajmera V, Bettencourt R, Collier S, Hooker J, Sy E, Rizo E, Richards L, Sirlin CB, Loomba R. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1348–1359. doi: 10.1002/hep.29639. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29108123; PMCID: PMC5867216.
21. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, Clark L, Hooker J, Chavez T, Ang BD, Middleton MS, Peterson M, Loomba R, Sirlin CB. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* 2015 Feb;274(2):416–25. doi: 10.1148/radiol.14140754. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25247408; PMCID: PMC4314291.
22. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(3):598–607.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.026. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27911262; PMCID: PMC5285304.
23. Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal A, et al. Multicenter Validation of association between decline in MRI-PDFF and histologic response in NASH. *Hepatology.* 2020;72(4):1219–29. doi: 10.1002/hep.31121.
24. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology.* 2010;51(5):1584–92. doi: 10.1002/hep.23569.
25. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, Goenka N, Thomas EL, Adams VL, Pushpakom SP, Pirmohamed M, Kemp GJ. 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(12):e50117. doi: 10.1371/journal.pone.0050117. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23236362; PMCID: PMC3516516.
26. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00803-x.
27. Zhu Y, Xu J, Zhang D, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2021;12:769069. doi: 10.3389/fendo.2021.769069.
28. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):399–408. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.038. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26394161; PMCID: PMC4713865.
29. Kang YM, Cho YK, Lee J, Lee SE, Lee WJ, Park JY, Kim YJ, Jung CH, Nauck MA. Asian Subpopulations May Exhibit Greater Cardiovascular Benefit from Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes Metab J.* 2019 Aug;43(4):410–421. doi: 10.4093/dmj.2018.0070. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30604598; PMCID: PMC6712219.

30. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, Doumas M, Tsioufis C, Papademetriou V. The co-existence of NASH and chronic kidney disease boosts cardiovascular risk: Are there any common therapeutic options? *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(3):254-68. doi: 10.2174/157016115666170621081638.
31. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
32. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol*. 2011;54(6):1214-23. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.032.
33. Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9090-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9090.
34. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;68(1):361-71. doi: 10.1002/hep.29724.
35. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(1):255-66. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010.
36. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
37. Feng W, Gao C, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2017;9(8):800-9. doi: 10.1111/1753-0407.12555.
38. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):407-15. doi: 10.1210/jc.2016-2775.
39. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, Law NM, Ang TL. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1814-7. doi: 10.1111/dom.13007.
40. Kushnarova N, Zynch O, Korpavchev V, Kovalchuk A, Prybyla O, Shyshkan-Shishova K. Decrease in the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: what is the reason? *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(8):637-45. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799>.
41. Newsome P, Harrison S, Rasmussen S, Hansen TM, Gaal LV. The effect of semaglutide on liver enzymes in subjects with obesity and elevated alanine aminotransferase: data from a randomised phase 2 trial. *J Hepatol*. 2018;68:S581. doi: 10.1016/S0168-8278(18)31421-1.
42. Ni WH, Li J, Yue Z. The effect of liraglutide on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver inadequately controlled by metformin. *Chin J Pharm Biotechnol*. 2017;24(6):528-30. doi: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20170613.
43. Zhang X, Bai R, Jia Y, Zong J, Wang Y, Dong Y. The effect of liraglutide on nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Developing Countries*. 2020;40(4):491-9. doi: 10.1007/s13410-020-00857-w.
44. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
45. Flint A, Andersen G, Hockings P, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(9):1150-61. doi: 10.1111/apt.16608.

РЕЗЮМЕ

Останніми роками значно зростає поширеність метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки (МАСХП) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Тому існує нагальна потреба у вивченні нових стратегій лікування цієї патології, зокрема для запобігання прогресуванню стеатозу та фіброзу печінки й зменшенню смертності, пов'язаної із захворюванням печінки. Нещодавно проведено систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки ефективності та безпечності агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 RAs) у лікуванні стеатозу та фіброзу печінки в пацієнтів із ЦД 2 типу та МАСХП. У метааналіз було залучено 8 випробувань (468 учасників із ЦД 2 та МАСХП). Аналіз первинних результатів показав, що введення GLP-1 RAs у пацієнтів із ЦД 2 типу й МАСХП значно зменшило вміст внутрішньопечінкового жиру, підшкірної та вісцеральної жирової тканини, аналіз вторинних результатів виявив, що GLP-1 RAs сприяли значному зниженню рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, маси тіла, індексу маси тіла, обводу талії, вмісту глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну, загального холестерину і тригліцеридів, індексу інсулінорезистентності порівняно з контрольними схемами лікування. Основними побічними явищами, пов'язаними з GLP-1 RAs, були легкий або помірний шлунково-кишковий дискомфорт і гіпоглікемія, які зникали протягом кількох тижнів. GLP-1 RAs ефективні в пацієнтів із ЦД 2 типу та МАСХП: зменшують рівень маркерів запалення, масу тіла, обвід талії, індекс інсулінорезистентності. Таким чином, GLP-1 RAs можна розглядати як потенційну стратегію лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та МАСХП за відсутності протипоказань. Для розуміння впливу GLP-1 RAs на перебіг МАСХП і потенційних механізмів, за допомогою яких вони чинять лікувальний ефект та запобігають прогресуванню МАСХ, необхідно провести дослідження.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes and metabolically-associated steatotic liver disease. Review**S. M. Tkach***Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

In recent years, the prevalence of metabolically-associated steatosis of the liver (MASLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been increasing significantly. Therefore, there is an urgent need to study new strategies for the treatment of this pathology, in particular, to prevent the progression of liver steatosis and fibrosis and to reduce the mortality associated with liver diseases. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials was recently conducted to assess the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the treatment of hepatic steatosis and fibrosis in patients with T2DM and MASLD. A total of eight trials were included in the review, involving a total of 468 participants with T2DM and MASLD. Analysis of the primary results showed that administration of GLP-1RAs

in patients with T2DM and MASLD significantly reduced the content of intrahepatic fat, subcutaneous adipose tissue, and visceral adipose tissue. Analysis of secondary outcomes showed that GLP-1RAs caused significant reductions in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, body weight, body mass index, waist circumference, fasting blood glucose and HbA1c, HoMA-IR insulin resistance index, total cholesterol and triglycerides compared with the control schemes of treatment. The main adverse events associated with GLP-1RAs included mild to moderate gastrointestinal discomfort and hypoglycemia, which resolved within several weeks. GLP-1 RAs have a positive effect in patients with T2DM and MASLD and have a positive effect on inflammatory markers, contribute to reducing of weight, waist circumference, and insulin resistance index. Therefore, GLP-1RAs can be considered as a potential treatment strategy for patients with type 2 diabetes and MASLD, if there are no contraindications. Further studies are needed to clearly understand the effect of GLP-1RAs on the course of MASLD and the potential mechanisms by which they exert a therapeutic effect and prevent its progression.

Keywords: type 2 diabetes, metabolic-associated steatotic liver disease, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Дата надходження до редакції 27.10.2023 р.

Дата рецензування 08.01.2024 р.

Дата підписання статті до друку 19.02.2024 р.