

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ЛИРАГЛУТИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© О.В. Логвинова*, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Основной целью лечения ожирения является снижение риска развития его осложнений и коморбидных заболеваний, для чего требуется стойкое снижение массы тела не менее чем на 5–10%. В России в 2016 г. список препаратов для лечения ожирения дополнил агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутид. Имеются данные, что около одной трети пациентов не достигают клинически значимого снижения массы тела на фоне терапии лираглутидом, при этом факторы, позволяющие прогнозировать так называемый ранний ответ на лечение, на текущий момент неизвестны.

Цель. Выявить прогностические факторы раннего ответа на комплексную терапию экзогенно-конституционально-го ожирения, включающую агонист рецепторов ГПП-1 лираглутид, и оценить влияние данной терапии на динамику уровней эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения (ПП).

Методы. В исследование включены 42 пациента с экзогенно-конституциональным ожирением, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Первая группа (22 человека) в качестве лечения получила рекомендации по коррекции питания и физической активности, а также лираглутид 3,0 мг в течение 3 месяцев. Вторая группа (20 человек) получила только рекомендации по коррекции питания и физической активности. На старте и через 3 месяца у всех пациентов оценивались антропометрические характеристики и лабораторные показатели, в том числе уровни эндогенных пептидных биорегуляторов ПП (лептина, грелина, обестатина и ГПП-1), сравнивалась их динамика между группами. В зависимости от терапевтического эффекта 1-я группа была разделена на две подгруппы: достигших (14) и не достигших (8) клинически значимого снижения массы тела. В обеих подгруппах исходные характеристики анализировались как возможные прогностические факторы эффективности комплексной терапии.

Результаты. Для прогнозирования раннего ответа на комплексную терапию, включающую лираглутид, разработанная математическая модель, реализованная в виде калькулятора в MS Excel и содержащая комбинацию исходной массы тела и уровня грелина плазмы натощак. Динамика массы тела и ИМТ в группе комплексной терапии статистически значительно превышала таковую в группе изолированной модификации образа жизни (МОЖ).

Заключение. Доля лиц с ранним ответом на терапию лираглутидом 3,0 мг на практике сопоставима с таковой по данным рандомизированных клинических исследований. Математическая модель, включающая комбинацию исходной массы тела и уровня грелина плазмы, позволяет прогнозировать вероятность клинически значимого снижения массы тела через 3 месяца применения лираглутида 3,0 мг в сочетании с МОЖ с чувствительностью 86% [65%; 97%] и прогностической ценностью положительного результата 80% [60%; 95%].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; глюкагоноподобный пептид-1; лираглутид; лептин; грелин; обестатин человека.

PREDICTION OF EARLY RESPONSE TO LIRAGLUTIDE THERAPY IN PATIENTS WITH OBESITY

© Oksana V. Logvinova*, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The main goal of treating obesity is to reduce the risk of developing its complications and comorbid diseases, which requires a steady decrease in body weight by at least 5–10%. In Russia in 2016, the list of drugs for the treatment of obesity was supplemented by a glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1) – liraglutide. There is evidence that about one third of patients do not achieve a clinically significant decrease in body weight during treatment with liraglutide, while the factors that predict the so-called early response to treatment are currently unknown.

AIM: To identify prognostic factors of an early response to complex therapy of exogenously constitutional obesity, including agonist of GLP-1 receptors liraglutide, and to evaluate the effect of this therapy on the dynamics of levels of endogenous peptide bioregulators of eating behavior (IB).

MATERIALS AND METHODS: The study included 42 patients with exogenously constitutional obesity, which were divided into 2 groups, comparable by sex, age and body mass index (BMI). The first group (n=22) received treatment recommendations for the correction of nutrition and physical activity, as well as liraglutide 3.0 mg for 3 months. The second group (n=20) received only recommendations for the correction of nutrition and physical activity. At the start and after 3 months, anthropometric characteristics and laboratory parameters were evaluated in all patients, including the levels of endogenous peptide bioregulators of IB (leptin, ghrelin, obestatin and GLP-1), their dynamics was compared between groups. Depending on the therapeutic effect, the 1st group was divided into two subgroups: those who achieved (n = 14) and did not achieve

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



($n = 8$) a clinically significant decrease in body weight. In both subgroups, baseline characteristics were analyzed as possible prognostic factors for the effectiveness of complex therapy.

RESULTS: To predict an early response to complex therapy, including liraglutide, a mathematical model has been developed that is implemented as a calculator in MS Excel and contains a combination of initial body weight and fasting plasma ghrelin. The dynamics of body weight and BMI in the group of complex therapy was statistically significantly higher than that in the group of isolated lifestyle modifications (ILM).

CONCLUSIONS: The proportion of individuals with an early response to 3.0 mg liraglutide therapy is comparable to that of data from randomized clinical trials. The mathematical model, which includes a combination of initial body weight and plasma ghrelin, allows predicting the likelihood of a clinically significant decrease in body weight after 3 months of using liraglutide 3.0 mg in combination with ILM with a sensitivity of 86% [65%; 97%] and prognostic value of a positive result of 80% [60%; 95%].

KEYWORDS: obesity; glucagon-like peptide 1; liraglutide; leptin; ghrelin; obestatin, human.

ОБОСНОВАНИЕ

Целью лечения ожирения в первую очередь является снижение риска развития его осложнений и коморбидных заболеваний, для чего требуется стойкое снижение массы тела не менее чем на 5–10% [1–3]. В основе лечения экзогенно-конституционального (первичного, алиментарного) ожирения лежит воздействие на его экзогенную составляющую – долгосрочная модификация образа жизни (МОЖ) пациента. В случае, если пациент испытывает сложности в соблюдении рекомендаций по коррекции питания и физической активности, имеет в анамнезе многократные попытки снижения веса с его рикошетным набором в связи с отсутствием адаптации к сокращению потребления калорий и изменению рациона на длительный период, а также когда изолированной МОЖ уже недостаточно для воздействия на сопутствующие метаболические нарушения, показано применение фармакотерапии.

На текущий момент в России для фармакотерапии ожирения одобрены препараты на основе орлистата, сибутрамина и лираглутида. Орлистат является ингибитором желудочно-кишечных липаз, за счет чего снижает расщепление и всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте. Эффект сибутрамина основан на ингибировании им обратного захвата серотонина и норадреналина, что приводит к увеличению содержания данных нейротрансмиттеров в синапсах нейронов, способствует увеличению чувства насыщения, уменьшает количество потребляемой пищи и усиливает расход энергии благодаря влиянию на термогенез [4]. Лираглутид представляет собой агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который первично был зарегистрирован в дозе 1,2–1,8 мг для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), а затем – для терапии ожирения (в том числе без нарушений углеводного обмена) в суточной дозе 3,0 мг. Препарат имеет как периферический, так и центральный механизм действия. Основной анорексигенный эффект лираглутида реализуется за счет центральных механизмов: именно через рецепторы ГПП-1 в ЦНС осуществляется влияние аналогов человеческого ГПП-1 длительного действия на потребление пищи, вкусовую аверсию, аппетит и массу тела [5]. Периферическое воздействие в виде замедления опорожнения желудка, а также некоторая связь препарата с возникновением ощущения тошноты способствуют дополнительным механизмам снижения массы тела. Кроме того, лираглутид глюкозозависимым способом повышает секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, улучшая таким об-

разом утилизацию глюкозы, что является важной составляющей в коррекции им гипергликемии при СД2.

В наиболее крупном исследовании, посвященном лираглутиду, SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals) с участием 3731 пациента с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² либо с избыточной массой тела при ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с артериальной гипертензией и/или дислипидемией в дополнение к рекомендациям по коррекции рациона питания и физической нагрузкам 2487 пациентам был назначен лираглутид 3,0 мг и 1244 пациентам – плацебо. Через 56 недель среднее изменение массы тела со средним квадратическим отклонением (СКО) в группе плацебо составило -2,8 ($\pm 6,5$) кг и -2,6 ($\pm 5,7$)%, а в группе лираглутида достигло -8,4 ($\pm 7,3$) кг и -8,0 ($\pm 6,7$)%. Среди пациентов, получавших лираглутид 3,0 мг, снижение массы тела на 5% и более к 56-й неделе достигли 63,2%, на 10% и более – 33,1% лиц [6]. Через 160 недель лечения среднее изменение массы тела в процентах с СКО в группе пациентов, получавших лираглутид, существенно отличалось от группы плацебо, составляя в среднем -6,1 ($\pm 7,3$)% и -1,9 ($\pm 6,3$)% от исходных значений соответственно. С.W. Le Roux и соавт. сообщают, что лираглутид был менее эффективен у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² по сравнению с таковыми с меньшим ИМТ. Кроме того, у пациентов без СД2 снижение массы тела было более выраженным по сравнению с лицами с диабетом. За исключением указанных факторов, на момент завершения 3-летнего наблюдения за участниками, получавшими лираглутид, не было ясно, какие именно исходные параметры пациентов могут быть причиной недостаточного вес-снижающего эффекта данного препарата [7].

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, посвященным ожирению, через 3 месяца от инициации терапии (при условии отсутствия выраженных побочных эффектов, из-за которых лечение должно быть отменено ранее) производится оценка ее эффективности. Клинически значимым снижением массы тела признается таковое в 5% и более через 3 месяца лечения [1, 2, 8]. Если снижение веса составляет менее 5% – терапия отменяется. В случае с лираглутидом такая оценка будет проведена несколько позднее, поскольку терапевтической считается дозировка 3,0 мг, а инициация терапии осуществляется с 0,6 мг в сутки с эскалацией (при адекватной переносимости) на 0,6 мг в неделю. Таким образом, вывод об эффективности или ее отсутствии и, следовательно, решение о возможности продолжения терапии будут приняты не ранее чем через 4 месяца от первой инъекции. Согласно данным M. Blüher и соавт., предикто-

ром снижения исходного веса на 10% и более к 56-й неделе терапии является его снижение на 5% и более через 16 недель от старта применения лираглутида. При этом при пролонгации терапии лираглутидом 3,0 мг у лиц, не продемонстрировавших раннего ответа через 3 месяца, снижение массы тела через 1 год использования препарата не превышает значения в 10% от исходной [9]. Факторы, позволяющие прогнозировать ранний ответ (то есть снижение массы тела на 5% и более через 16 недель) на терапию лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением, на текущий момент не установлены.

ЦЕЛЬ

Выявить прогностические факторы раннего ответа на комплексную терапию экзогенно-конституционального ожирения, включающую агонист рецепторов ГПП-1 лираглутид, и оценить влияние данной терапии на динамику уровней эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения (ПП).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное открытое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, экзогенно-конституциональное ожирение любой степени длительностью более 1 года, стабильная масса тела за последние 3 месяца до даты включения в исследование, подписание пациентом информированного согласия на участие.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, ожирение вследствие вторичных причин, СД любого типа или выявленные до включения нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе, проводимая фармакотерапия ожирения или препараты, которые потенциально могут вызвать изменение массы тела и/или влиять на ПП, прием сахароснижающих и антигиперлипидемических препаратов, диеты с резким ограничением калорийности рациона (≤ 800 ккал в сутки) на момент включения, психические заболевания, в том числе депрессия средней и тяжелой степени, суицидальные мысли, установленная лекарственная, алкогольная и/или наркотическая зависимость, декомпенсация хронических заболеваний на момент включения, нарушение функции печени или почек средней и тяжелой степени, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, воспалительные заболевания кишечника и парез желудка, онкологические заболевания, в том числе медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа, МРЩЖ в семейном анамнезе, беременность и лактация.

Условия проведения и продолжительность исследования

Набор пациентов проводился на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2016 по 2018 гг.

Продолжительность периода наблюдения составила 4 месяца в основной группе (месяц на достижение терапевтической дозы + 3 месяца) и 3 месяца в контрольной группе.

Описание медицинского вмешательства

Измерение антропометрических показателей включало оценку роста, веса, окружности талии (ОТ). Забор крови осуществлялся утром в состоянии натощак в вакуумные пробирки с инертным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой. Кровь центрифугировалась не позднее чем через 15 минут после забора. Оценивались уровни пептидных биорегуляторов ПП (лептина, грелина, обестатина и ГПП-1), инсулина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы, общего холестерина сыворотки (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (хЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (хЛПВП), триглицеридов (ТГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевой кислоты, креатинина.

Инъекции лираглутида проводились в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки по 0,6 мг 1 раз в сутки в течение первой недели. Затем рекомендовалась эскалация на 0,6 мг каждую неделю до достижения дозы 3,0 мг в сутки. В среднем на достижение терапевтической дозы требовался 1 месяц (как рекомендовано в инструкции). Далее участники осуществляли инъекции в дозе 3,0 мг в течение 3 месяцев. Таким образом, срок наблюдения составил 3 месяца в группе МОЖ и 4 месяца в группе МОЖ+лираглутид. Лабораторные исследования и оценка антропометрических показателей проводились исходно, а также через 4 месяца в основной и через 3 месяца в контрольной группе.

Основной исход исследования

В качестве основных конечных точек исследования были приняты исходные параметры пациентов группы МОЖ+лираглутид: возраст, масса тела, ИМТ, ОТ, глюкоза, инсулин, НОМА-IR, HbA_{1c} , грелин, обестатин, ГПП-1, лептин, для их сравнения у лиц, имевших и не имевших ранний ответ на комплексную терапию экзогенно-конституционального ожирения, включающую агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид, с целью поиска его прогностических факторов.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных конечных точек исследования были приняты оценка тех же показателей в динамике в основной и контрольной группах для анализа влияния МОЖ в сочетании с лираглутидом.

Анализ в подгруппах

Пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением были разделены на 2 группы: одна из групп (контрольная) после обследования получила стандартные рекомендации по коррекции рациона питания и физической активности (т.е. по МОЖ), другой группе в дополнение к указанным рекомендациям был назначен лираглутид (МОЖ+лираглутид) [1, 10]. В зависимости от терапевтического эффекта группа МОЖ+лираглутид была разделена на две подгруппы: достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела спустя 16 недель лечения.

Методы регистрации исходов

ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин интерпретировалась как абдоминальное ожирение. Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Образцы сыворотки и плазмы для последующего определения уровней лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 временно замораживались в микропробирках при температуре -80 °С. В микропробирки, содержащие плазму для последующей оценки уровня грелина, после центрифугирования и до заморозки добавлялся консервант – 1 ммоль/л соляной кислоты в количестве 1/10 от общего объема плазмы. Уровни пептидных биорегуляторов ПП, секретируемых жировой тканью и органами желудочно-кишечного тракта, оценивались с помощью метода иммуноферментного анализа: лептина – с использованием наборов Leptin ELISA (DBC Inc.), активного (ацилированного) грелина – Active Ghrelin ELISA Kit (Sceti), обестатина – Human Obestatin EIA (Sceti), ГПП-1 – GLP-1 EIA Kit (Sceti). Для грелина, обестатина и ГПП-1 в инструкциях к наборам не были указаны разработанные референсные интервалы. В документах, прилагаемых к набору лептина, ожидаемые значения указаны как 3,7–11,1 нг/мл для худых женщин и 2,0–5,6 нг/мл для худых мужчин.

Уровень инсулина определялся на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Биохимические показатели и уровень инсулина оценивались в день взятия крови. Биохимические исследования выполняли на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories). В соответствии с критериями ВОЗ от 1999–2013 гг. уровень глюкозы плазмы до 6,1 ммоль/л расценивался как нормальный, от 6,1 до 7,0 ммоль/л – как нарушенная гликемия натощак, от 7,0 ммоль/л и более – как вероятностный в отношении СД [11]. Индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) рассчитывался по формуле: глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) \times инсулин (мкЕ/мл)/22,5. Значение индекса HOMA-IR $< 2,7$ интерпретировалось как норма. Исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в капиллярной крови осуществлялось на автоматическом анализаторе D10 (BioRad Laboratories).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол № 1 от 25.01.2017 г. Все включенные пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки был предварительно рассчитан с использованием ресурса «power (sample size) calculator – Binary outcome superiority trial» от Sealed EnvelopeTM. Для получения уровня значимости 0,05 и мощности 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 22 человек в каждой группе.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных проводили в программах Excel 2016 (Microsoft, USA), Statistica v. 13 (StatSoft, USA), IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA), GraphPad Prism v.8.0.1 (GraphPad Software, USA). Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q1; Q3]. Сравнение количественных данных пациентов групп проводили с помощью теста Манна–Уитни (M–U), внутри групп (значения до и после лечения) с помощью критерия Вилкоксона. Для описания качественных признаков рассчитывали абсолютные и относительные частоты – n (%). Сравнение качественных переменных в независимых выборках выполнялось с помощью точного критерия Фишера (ТКФ). Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой теста (ROC). Влияние количественных прогностических факторов на эффективность снижения веса оценивали методом логистической регрессии. Для оценки качества построенной математической модели применялся критерий Хосмера–Лемешова, ее работоспособности – расчет операционных характеристик: чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР) и их 95% доверительных интервалов (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона [12]. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значение p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировалось как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 42 пациента с экзогенно-конституциональным ожирением (Me ИМТ – 36,35 [33,26; 39,89] кг/м², в возрасте от 22 до 61 года: Me возраста – 39 [36; 48] лет. Все пациенты завершили протокол исследования. В группе МОЖ число участников составило 20 человек, а в группе МОЖ+лираглутид – 22 человека. Сформированные группы исходно были сопоставимы по всем исследуемым признакам, в том числе по полу, возрасту, антропометрическим и метаболическим показателям, а также медианам уровней лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 ($p > 0,003$, M–U; табл. 1). Далее в каждой из групп было инициировано соответствующее лечение (см. раздел «Описание медицинского вмешательства»). Были установлены число и доля пациентов с клинически значимым снижением массы тела, в том числе с поправкой на срок наблюдения в контрольной группе. И в основной, и в контрольной группах отмечено статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ (во всех случаях $p < 0,007$, тест Вилкоксона, рис. 1, 2, 3). В группе МОЖ+лираглутид подгруппа клинически значимого снижения массы тела составила 14 пациентов (64%), а 8 пациентов (36%) – подгруппу отсутствия такового. Таким образом, 36% пациентов спустя 3 месяца применения лираглутида в дозе 3,0 мг была рекомендована отмена препарата.

Таблица 1. Сравнение исходных признаков исследуемых групп до начала лечения

Показатели	МОЖ (n=20)	МОЖ+лираглутид (n=22)	p**, тест Манна-Уитни***
Возраст, лет	40,00 [33,00; 48,50]*	39,00 [37,00; 48,00]	0,696
Пол, м, n (%)	6 (30%)	7 (32%)	1,000***, ТКФ
Масса тела, кг	102,00 [89,00; 111,00]	104,35 [98,00; 124,50]	0,392
ИМТ, кг/м ²	35,09 [33,32; 38,33]	37,19 [33,18; 42,79]	0,358
ОТ, см	107,00 [99,75; 118,00]	110,00 [103,00; 121,50]	0,840
Глюкоза, ммоль/л	5,25 [4,84; 5,48]	5,44 [5,20; 5,67]	0,096
Инсулин, мкЕ/мл	14,79 [10,51; 18,34]	17,51 [12,00; 23,34]	0,209
НОМА-IR	3,41 [2,42; 4,56]	4,17 [2,78; 5,73]	0,245
HbA _{1c} , %	5,50 [5,30; 5,80]	5,45 [5,20; 5,70]	0,562
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,91; 5,97]	5,11 [4,40; 6,23]	0,632
хЛПНП, ммоль/л	3,24 [3,00; 4,05]	3,44 [2,77; 4,14]	0,929
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,07; 1,60]	1,23 [0,95; 1,39]	0,632
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,81; 1,74]	1,38 [0,83; 2,14]	0,358
АЛТ, Ед/л	26,00 [21,50; 41,00]	32,00 [20,00; 42,00]	0,821
АСТ, Ед/л	23,00 [19,00; 36,50]	21,00 [18,10; 24,00]	0,151
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,81 [320,08; 411,62]	335,28 [290,00; 425,00]	0,488
Лептин, нг/мл	41,95 [31,09; 75,17]	66,49 [29,83; 108,12]	0,162
Грелин, фмоль/мл	6,42 [3,93; 8,23]	6,07 [3,41; 9,22]	0,497
Обестатин, нг/мл	2,93 [1,90; 3,64]	1,85 [1,73; 2,26]	0,017
ГПП-1, нг/мл	3,41 [2,64; 7,07]	3,98 [2,91; 4,89]	0,796

*Me [Q1; Q3].

**Пороговый P₀=0,003 (после применения поправки Бонферрони).

***В случаях использования других статистических тестов они указаны дополнительно.

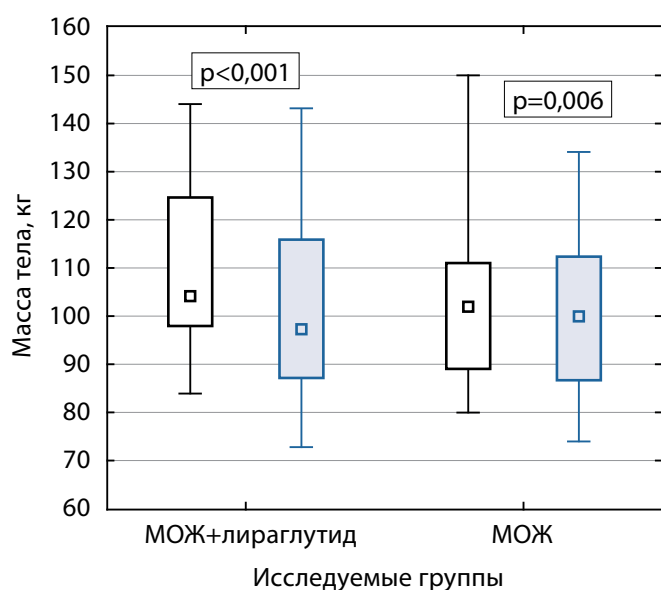


Рисунок 1. Изменение массы тела в исследуемых группах (модификация образа жизни + лираглутид, n=22 и МОЖ, n=20), тест Вилкоксона

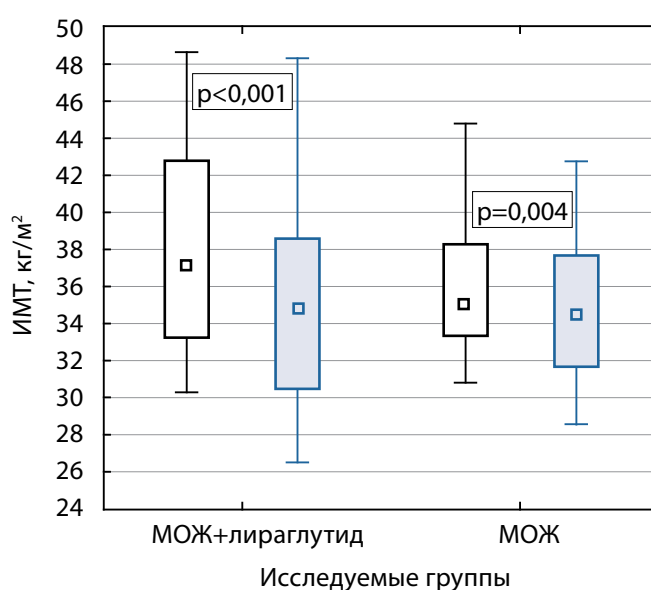


Рисунок 2. Изменение ИМТ в исследуемых группах (модификация образа жизни + лираглутид, n=22 и МОЖ, n=20), тест Вилкоксона

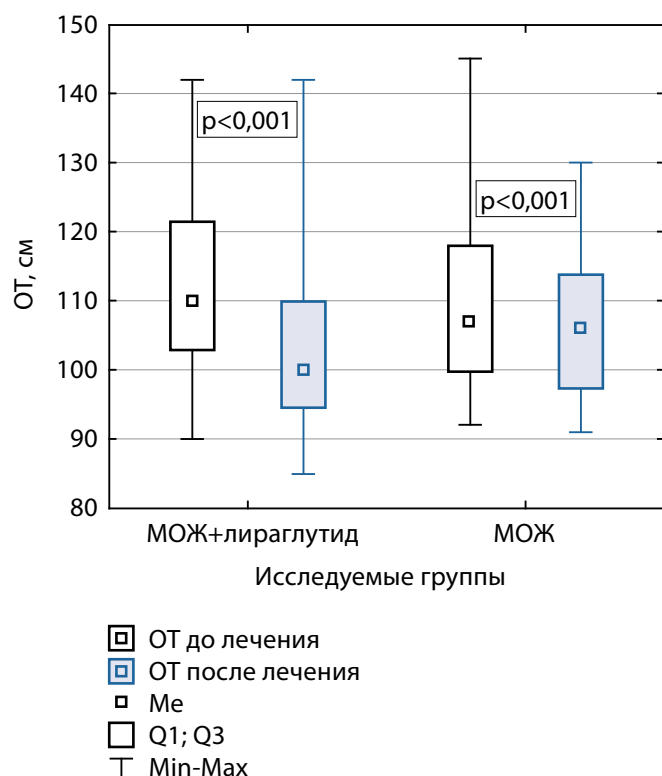


Рисунок 3. Изменение окружности талии в исследуемых группах (модификация образа жизни + лираглутид, n=22 и МОЖ, n=20), тест Вилкоксона

Основные результаты исследования

С целью поиска прогностических факторов клинически значимого снижения массы тела в группе МОЖ+лираглутид проведено сравнение исходных параметров лиц, имевших и не имевших раннего ответа на терапию. Для лиц с клинически значимым снижением веса выявлена статистическая тенденция к исходно меньшим его значениям ($p=0,019$, $M-U$). По другим исследуемым параметрам статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Учитывая, что в ряде случаев не изолированный показатель, а комбинация может предсказывать вероятность события, был проведен дополнительный статистический анализ. Поскольку исследование имело ограниченное число наблюдений, применен метод логистической регрессии с построением математической модели для прогнозирования вероятности раннего ответа на МОЖ в сочетании с лираглутидом 3,0 мг через 3 месяца применения. В качестве первоначального набора признаков были выбраны исходная масса тела в связи с ранее отмеченной статистической тенденцией, а также исходные уровни лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 как гормонов, вовлеченных в регуляцию ПП. При расчете площадей под характеристическими кривыми (AUC) наибольшее значение получено для комбинации исходной массы тела с уровнем активного грелина плазмы натощак: AUC – 0,893, 95% ДИ [0,708–0,989] (табл. 3).

Таблица 2. Сравнение исходных параметров у пациентов, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела в группе МОЖ+лираглутид

Исходные значения показателей	Эффективность достигнута (n=14)	Эффективность не достигнута (n=8)	p**, тест Манна-Уитни
Возраст, годы	38,50 [35,00; 50,00]*	41,50 [37,5; 47]	0,682
Масса тела, кг	100,50 [86,00; 112,00]	127,25 [103,20; 138,50]	0,019
ИМТ, кг/м ²	35,61 [31,69; 42,79]	39,16 [37,89; 43,58]	0,082
ОТ, см	104,50 [100,00; 113,00]	117,75 [107,50; 130,25]	0,065
Глюкоза, ммоль/л	5,36 [5,20; 5,60]	5,54 [5,19; 5,99]	0,394
Инсулин, мкЕ/мл	16,85 [12,00; 20,88]	19,79 [13,48; 29,16]	0,517
НОМА-IR	3,79 [2,78; 5,14]	4,97 [3,19; 7,39]	0,433
HbA _{1c} , %	5,35 [5,20; 5,70]	5,50 [5,25; 5,85]	0,682
Грелин, фмоль/мл	4,89 [2,87; 7,80]	7,37 [4,40; 9,88]	0,133
Обестатин, нг/мл	1,99 [1,69; 2,30]	1,82 [1,74; 2,18]	0,885
ГПП-1, нг/мл	3,98 [3,09; 4,47]	4,32 [2,53; 5,86]	0,962
Лептин, нг/мл	61,04 [21,99; 111,84]	66,49 [54,98; 105,33]	0,707

*Me [Q1; Q3].

**Пороговый $P_0=0,004$ (после применения поправки Бонферрони).

Таблица 3. Сравнение площадей под характеристическими кривыми для комбинаций исходной массы тела и уровней эндогенных пептидных биорегуляторов ПП в группе МОЖ+лираглутид, n=22

Комбинации параметров	AUC	95% ДИ
Исходная масса тела (кг) и уровень грелина плазмы, фмоль/мл	0,893	0,708–0,989
Исходная масса тела (кг) и уровень обестатина плазмы, нг/мл	0,778	0,546–0,922
Исходная масса тела (кг) и уровень ГПП-1 плазмы, нг/мл	0,764	0,546–0,991
Исходная масса тела (кг) и уровень лептина сыворотки, нг/мл	0,813	0,597–0,948

Таблица 4. Параметры логит-регрессионной модели для расчета вероятности раннего ответа на МОЖ в сочетании с лираглутидом 3,0 мг

Исследуемая переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	P
Исходный вес, кг	0,1071	0,047915	4,995457	0,025
Уровень грелина, фмоль/мл	0,4391	0,269860	2,647479	0,104
Константа	-15,4537	6,749702	5,242000	0,022

Введите информацию о пациенте:	
Исходная масса тела, кг	
Исходный уровень грелина, фмоль/мл	
Вероятность эффективности* комбинированной терапии**	

*Точка отсечения 50%.

**модификация образа жизни + лираглутид 3,0 мг в течение 3 месяцев.

Рисунок 4. Калькулятор для расчета вероятности эффективности комбинированной терапии ожирения (модификация образа жизни + лираглутид 3,0 мг) через 3 месяца применения. Калькулятор доступен для применения по электронной ссылке https://yadi.sk/i/ycVPIhLK4n_mKQ

Таким образом, в итоговую математическую модель включена комбинация исходного веса и уровня грелина. Параметры логит-регрессионной модели вероятности раннего ответа на МОЖ в сочетании с лираглутидом представлены в таблице 4.

Вероятность эффективности комплексной терапии ожирения рассчитана по формуле: $p = 1 / (1 + e^{-(15,4537 + 0,1071 \cdot A + 0,4391 \cdot B)})$, где p – вероятность нулевого исхода (нет эффективности); A – исходная масса тела в килограммах; B – исходный уровень грелина в фмоль/мл. Вероятность эффективности лечения рассчитана как $1 - p$, затем переведена в проценты. Приведенные коэффициенты получены при использовании логит-регрессионной модели (см. табл. 4). Данная модель реализована в виде калькулятора в MS Excel (рис. 4).

Калькулятор для расчета вероятности эффективности комплексной терапии ожирения (МОЖ+лираглутид 3,0 мг) через 3 месяца применения доступен для применения по электронной ссылке https://yadi.sk/i/ycVPIhLK4n_mKQ. Качество модели, согласно критерию Хосмера–Лемешова, хорошее (3,987; $p=0,858$). Матрица классификации представлена в таблице 5.

Чувствительность модели, 95% ДИ, рассчитанная по матрице классификации, составила 86% [65%; 97%], специфичность – 63% [41%; 83%], прогностическая ценность положительного результата – 80% [60%; 95%], прогностическая ценность отрицательного результата – 71% [49%; 89%]. Математическая модель имеет статистически значимые чувствительность (определяет пациентов, у которых будет отмечаться ранний ответ на терапию) и ПЦПР (при прогнозировании эффективности лечения таковая с большой вероятностью будет наблюдаться).

Таблица 5. Матрица классификации логит-регрессионной модели

Результаты моделирования	Наблюдаемый исход		
	Эффективен (n=14)	Не эффективен (n=8)	
Прогнозируемый исход	Эффективен (n=15)	12	3
	Не эффективен (n=7)	2	5
Корректно классифицированных, %	86	63	
Ложноотрицательных предсказаний		2	
Ложноположительных предсказаний		3	

Дополнительные результаты исследования

Особенность данной работы состоит в различии сроков наблюдения в сравниваемых группах: МОЖ осуществлялась в течение 3 месяцев, а МОЖ+терапия лираглутидом – 4 месяца. В первый месяц лечения лираглутидом происходит постепенное увеличение дозы с минимальной до терапевтической, в связи с чем оценка клинического эффекта производится не ранее, чем через 4 месяца от первой инъекции (т.е. спустя 3 месяца с момента применения 3,0 мг в сутки). С другой стороны, в период увеличения суточной дозы у части лиц может отмечаться снижение веса. В этой связи для пациентов из группы МОЖ величина динамических изменений массы тела была проанализирована как в исходном виде, так и со смоделированным увеличением срока наблюдения на 1 месяц. Медиана снижения массы тела была статистически значимо выше в группе комплексного лечения как до, так и после поправки на срок наблюдения (табл. 6).

Результаты проведенного исследования демонстрируют статистически значимое снижение массы тела как на фоне изолированной МОЖ, так и в сочетании ее с агонистом рецепторов ГПП-1 лираглутидом ($p < 0,007$, тест Вилкоксона). При сравнении динамики параметров между группами установлено, что Δ массы тела, Δ ИМТ и Δ глюкозы в группе МОЖ+лираглутид статистически значимо превосходили таковые в группе МОЖ ($p < 0,007$, M–U; табл. 7).

Доля лиц с клинически значимым снижением массы тела (64% в группе МОЖ+лираглутид) сопоставима с таковой по данным SCALE [6].

В группе МОЖ+лираглутид через 3 месяца помимо статистически значимого снижения антропометриче-

Таблица 6. Динамика массы тела в исследуемых группах с поправкой на время наблюдения

Показатели	БТ (n = 20)	БТ + Лираглутид (n = 22)	p, тест Манна–Уитни
Масса тела _{после-до} , кг	-1,75 [-5,00; 0,00]*	-7,30 [-11,50;-4,50]	<0,001
Массы тела _{после-до} , кг	-2,33 [-6,65; 0,00]**	-7,30 [-11,50;-4,50]	0,005

*Me [Q1; Q3]

**Значение параметров после поправки на срок наблюдения.

Таблица 7. Сравнение динамики клинико-лабораторных параметров в исследуемых группах

Показатели	МОЖ (n=20)	МОЖ+лираглутид (n=22)	p**, тест Манна-Уитни
Масса тела _{после-до} , кг	-1,75 [-5,00; 0,00]*	-7,30 [-11,50; -4,50]	<0,001
ИМТ _{после-до} , кг/м ²	-0,63 [-1,79; 0,00]	-2,51 [-4,05; -1,39]	<0,001
ОТ _{после-до} , см	-3,0 [-5,75; -0,25]	-6,00 [-9,50; -4,00]	0,028
Глюкоза _{после-до} , ммоль/л	0,19 [-0,05; 0,57]	-0,44 [-0,63; 0,13]	0,006
Инсулин _{после-до} , мкЕ/мл	0,34 [-5,71; 4,27]	-2,97 [-11,40; 0,03]	0,097
НОМА-IR _{после-до}	0,14 [-1,07; 1,58]	-0,71 [-2,90; 0,10]	0,092
HbA _{1c} _{после-до} , %	-0,1 [-0,25; 0,05]	0,00 [-0,30; 0,10]	0,892

* Me [Q1; Q3].

** Пороговый P₀=0,007 (после применения поправки Бонферрони).

Таблица 8. Число и доля лиц в группах МОЖ и МОЖ+лираглутид, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела

Результаты терапии	Группы терапии		p, ТКФ
	МОЖ (n=20)	МОЖ+лираглутид (n=22)	
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	5 (25%)	14 (64%)	0,016
Не достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	15 (75%)	8 (36%)	
После поправки на срок наблюдения в группе МОЖ			
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	6 (30%)*	14 (64%)	0,037
Не достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	14 (70%)*	8 (36%)	

*Значение параметров после поправки на срок наблюдения.

ских параметров, отмечалась статистическая тенденция к снижению уровня глюкозы (p=0,022, тест Вилкоксона), инсулина (p=0,023, тест Вилкоксона) и индекса НОМА-IR (p=0,009, тест Вилкоксона).

Число и доля лиц со снижением веса на 5% и более были статистически значимо выше в группе МОЖ+лираглутид как до проведенной поправки (p=0,016, ТКФ), так и после нее (p=0,037, ТКФ; табл. 8).

Сопоставление уровней эндогенных пептидных биорегуляторов ПП до и через 3 месяца после МОЖ не выявило статистически значимых различий (p>0,013, тест Вилкоксона). На фоне МОЖ в сочетании с лираглутидом выявлено статистически значимое снижение уровня лептина (p=0,006, тест Вилкоксона), при этом таковых изменений в уровне грелина, обестатина и ГПП-1 не было (p>0,013, тест Вилкоксона).

При сравнении динамики уровня грелина, обестатина и ГПП-1 статистически значимых различий между группами не установлено (p>0,013, M-U). В то же время, отмечены статистически значимые различия в динамике уровня лептина (p=0,008, M-U, табл. 9).

Нежелательные явления

Наиболее частыми побочными эффектами в группе МОЖ+лираглутид являлись тошнота – в 36% случаев, кон-

стипация – в 27%, метеоризм – в 14%, диарея – в 10%, периодическая отрыжка – в 10%. У большинства лиц указанные явления были транзиторными. В группе МОЖ не было отмечено побочных эффектов за время наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Разработанная математическая модель на основе комбинации исходной массы тела и уровня активного грелина плазмы пациента позволяет прогнозировать вероятность раннего ответа на комплексную терапию ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида 3,0 мг с прогностической ценностью положительного результата 80% [60%; 95%] и чувствительностью 86% [65%; 97%]. При этом исходные уровни эндогенных пептидных биорегуляторов ПП не могут использоваться в качестве изолированных прогностических факторов раннего ответа на комплексную терапию ожирения, включающую лираглутид.

Обсуждение основного результата исследования

Целью нашего исследования являлся поиск возможных прогностических факторов клинически значимого

Таблица 9. Сравнение динамики уровней эндогенных пептидных биорегуляторов в исследуемых группах на фоне лечения

Показатели	МОЖ (n=20)	МОЖ+лираглутид (n=22)	p**, тест Манна-Уитни
Грелин _{после-до} фмоль/мл	-0,75 [-2,83; 5,32]*	1,54 [-0,53; 4,22]	0,284
Обестатин _{после-до} нг/мл	0,13 [-0,55; 0,50]	0,04 [-0,19; 0,23]	0,886
ГПП-1 _{после-до} нг/мл	-0,28 [-1,81; 0,25]	-0,62 [-1,49; 0,54]	0,962
Лептин _{после-до} нг/мл	6,63 [-10,32; 24,72]	-10,47 [-32,31; 4,05]	0,008

* Me [Q1; Q3].

** Пороговый P₀=0,013 (после применения поправки Бонферрони).

снижения массы тела при комплексной терапии ожирения с использованием лираглутида. Актуальность цели обусловлена как необходимостью персонализации подходов к терапии, так и высокой стоимостью лечения ожирения агонистами рецепторов ГПП-1. Возраст, пол и исходные параметры углеводного обмена в текущей работе не являются предикторами эффективности лечения, что совпадает с данными К. Fujioka, но отличается от результатов S. Wharton и соавт., согласно которым, чем выше возраст пациента, тем больше вероятность снижения массы тела на 5% и более (за 6 месяцев терапии) [13, 14].

В настоящее время роль эндогенных пептидных биорегуляторов ПП, секретируемых жировой тканью и ЖКТ (в том числе лептина, грелина, обестатина и ГПП-1), в прогнозировании раннего ответа на терапию лираглутидом 3,0 мг не установлена. Согласно нашему исследованию исходные уровни лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 не могут использоваться в качестве изолированных прогностических факторов клинически значимого снижения веса. Наши результаты отличаются от полученных Е.В. Тихоненко и соавт., где у лиц с исходно более низким уровнем ГПП-1 натощак имелся более выраженный ответ на терапию лираглутидом через 6 месяцев [15]. Стоит отметить, что в данное исследование были включены пациенты с СД2, получавшие лираглутид в дозировке 1,2–1,8 мг либо эксенатид 20 мкг, тогда как в нашей работе СД2 являлся критерием исключения, а лираглутид использовался в дозе 3,0 мг.

С целью прогнозирования раннего ответа на лечение (МОЖ+лираглутид), нами была создана математическая модель, реализованная в виде онлайн-калькулятора и включающая исходные массу тела и уровень грелина плазмы пациента. Указанная модель имеет статистически значимые чувствительность – 86% и прогностическую ценность положительного результата – 80% и может быть рекомендована для применения в практике врача как удобный инструмент для расчета вероятности эффективности комплексной терапии экзогенно-конституционального ожирения с использованием агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида.

Ограничения исследования

Ограничение размера выборки обусловлено большим списком критериев исключения вследствие желания минимизировать факторы, потенциально влияющие на динамику массы тела, уровни исследуемых показателей и ПП, а также противопоказаниями лираглутида. На этапе разработки дизайна исследования планировалась рандомизация пациентов, однако при практической реализации она оказалась сложной для осуществления. Лираглутид 3,0 мг обладает довольно высокой

стоимостью, в связи с чем при рандомизации пациентов в группу МОЖ+лираглутид, некоторые из них отказывались от участия по финансовым причинам. Также ряд лиц не были согласны получать лечение инъекционным методом. В этой связи рандомизация пациентов не проводилась, исследование являлось открытым. Авторы понимают, что в силу экономических особенностей между группами могут иметься неучтенные различия, несмотря на сопоставимость по исходным исследованным признакам. Кроме того, работа проводилась с участием пациентов только европеоидной расы, в связи с чем может иметься необходимость дополнительных исследований с включением лиц другой расовой принадлежности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная математическая модель, включающая комбинацию исходной массы тела и уровня грелина плазмы, позволяет прогнозировать вероятность клинически значимого снижения массы тела через 3 месяца применения лираглутида 3,0 мг в сочетании с МОЖ с чувствительностью 86% [65%; 97%] и прогностической ценностью положительного результата 80% [60%; 95%]. При этом исходные уровни эндогенных пептидных биорегуляторов ПП не могут использоваться в качестве изолированных прогностических факторов раннего ответа на комплексную терапию ожирения, включающую лираглутид.

Эффективность применения лираглутида 3,0 мг в сочетании с МОЖ у пациентов с ожирением в реальной клинической практике сопоставима с таковой по данным рандомизированных клинических исследований, а терапия экзогенно-конституционального ожирения, включающая лираглутид, способствует снижению уровня лептина, при этом не оказывая достоверного влияния на тощачовые уровни грелина, обестатина и глюкагоноподобного пептида-1.

Полученные результаты дают возможность продолжить указанное направление исследований с большим размером выборки для подтверждения текущих данных и выявления других возможных прогностических факторов клинически значимого снижения массы тела при комплексном лечении экзогенно-конституционального ожирения, включающем лираглутид, что поможет усовершенствовать алгоритмы терапии данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Ребровой Ольге

Юрьевне, д.м.н., профессору ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Никанкиной Ларисе Вячеславовне, заведующей клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, к.м.н., Малышевой Наталье Михайловне, ведущему научному сотруднику клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, к.б.н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70>
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
3. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):822-829. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803193>
4. Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №2. — С. 18-23. [Logvinova OV, Galieva MO, Mazurina NV, Troshina EA. The place of central-acting drugs in the algorithms of treatment of primary obesity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):18-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017218-23>
5. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, et al. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2456-2463. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI72434>
6. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
7. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. Three years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
9. Blüher M, Hermansen K, Greenway F, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg is good predictor of clinically meaningful weight loss after 56 weeks. In: *Diabetologia*. Vol. 58. New York: Springer; 2015. p. 310.
10. Schutz DD, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000496183>
11. *Российские клинические рекомендации. Эндокринология.* / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Endokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.* — М.: Медиа Сфера; 2006. [Rebrova OY. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: Media Sfera; 2006. (In Russ.)]
13. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(11):2278-2288. doi:10.1002/oby.21629
14. Wharton S, Liu A, Pakseresht A, et al. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(6):917-924. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22462>
15. Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 22-30. [Tikhonenko EV, Babenko AY, Shlyakhto EV. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):22-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9584>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Логвинова Оксана Викторовна [Oksana V. Logvinova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-7323>; eLibrary SPIN: 7376-3911;
e-mail: dr.logvinova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Логвинова О.В., Трошина Е.А. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 3-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12274>

TO CITE THIS ARTICLE:

Logvinova OV, Troshina EA. Prediction of early response to liraglutide therapy in patients with obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12274>