

**ФГБОУ ВО «ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФГБОУ ВО «ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова, А. Л. Ураков

**ГЛИПТИНЫ В ИНКРЕТИН-
НАПРАВЛЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА:
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ**

МОНОГРАФИЯ

**Нижний Новгород
2018**

УДК 615.252.349.7

ББК 54.15

Г 284

Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация: монография / О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова, А. Л. Ураков. – Нижний Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2018. – 112 с.

ISBN 978-5-906125-57-6

Рецензент:

Л. Г. Стронгин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

В монографии отражены основополагающие аспекты современной фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа в свете теории инкретинового ответа. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день знания, новая модель может стать концептуальной основой для выбора в пользу терапевтических схем, оказывающих влияние сразу на несколько медиаторов гипергликемии, действуя синергично с целью достижения плейотропных эффектов. Оптимальная стратегия состоит в применении минимально возможного количества препаратов, воздействующих при этом на максимальное число патогенетических звеньев сахарного диабета 2-го типа. Применение инкретин-направленной терапии позволяет воздействовать на большинство известных ключевых дефектов, оказывающих влияние на углеводный обмен. В данном издании представлены результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, посвященных изучению многогранных свойств и негликемических эффектов уже хорошо зарекомендовавшего себя класса глиптинов. Также представлены собственные результаты по изучению влияния инкретин-направленной терапии.

Монография предназначена для специалистов в области эндокринологии, клинических фармакологов, преподавателей и студентов медицинских образовательных учреждений и курсов повышения квалификации.

ISBN 978-5-906125-57-6



© Занозина О. В., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В., Ураков А. Л., 2018
© Издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
-------------------	---

Обозначения и сокращения	7
--------------------------------	---

Глава 1.

Инкретин-направленная терапия	9
--	----------

1.1. Эпидемия диабета	9
-----------------------------	---

1.2. Семейство дипептидилпептидаз	14
---	----

1.3. Гликемические эффекты ингибиторов ДПП-4. Механизм действия	23
--	----

1.4. Возможные плеiotропные негликемические эффекты ингибирования ДПП-4	23
--	----

1.5. Разнообразие ингибиторов ДПП-4	26
---	----

1.6. Фармакогенетика ингибиторов ДПП-4. Персонализированная фармакотерапия	31
---	----

Список литературы	44
-------------------------	----

Глава 2.

Вилдаглиптин	59
---------------------------	-----------

2.1. Вилдаглиптин и α - и β -клетки поджелудочной железы. ...	59
--	----

2.2. Вилдаглиптин и окислительный стресс	60
--	----

2.3. Вилдаглиптин и сердечно-сосудистые заболевания.	61
---	----

2.4. Вилдаглиптин и патология печени	63
2.5. Вилдаглиптин и патология почек	63
2.6. Вилдаглиптин и микробиота кишечника	65
2.7. Вилдаглиптин и кость.	65
2.8. Вилдаглиптин и нервная ткань	66
2.9. Вилдаглиптин и эректильная дисфункция	67
2.10. Вилдаглиптин и микробиота полости рта	67
Список литературы	68

Глава 3.

Рациональная комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа.	75
3.1. Современные подходы к комбинированной сахароснижающей терапии	75
3.2. Рациональные комбинации вилдаглиптина	77
Список литературы	84

Глава 4.

Антиоксидантный синергизм метформина и вилдаглиптина	90
4.1. Окислительный стресс и сахарный диабет 2-го типа	90
4.2. Влияние комбинации вилдаглиптина и метформина на динамику показателей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа	99
4.3. Заключение	104
Список литературы	106

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель настоящего издания — обобщить имеющийся десятилетний опыт применения вилдаглиптина, уделив внимание не только гликемическим, но и негликемическим, плеiotропным эффектам. А также представить полученные результаты собственных исследований, акцентируя внимание на способности ограничивать окислительный стресс.

Результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования «ФОРСАЙТ-СД 2» показали, что большая часть пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — это люди старше 60 лет, при этом пациентов старше 65 еще больше. Таким образом, необходимо учитывать тот факт, что сахароснижающий препарат должен быть безопасен для данной категории пациентов. А вилдаглиптин является единственно безопасным и эффективным глиптином, применяемым у пациентов в возрасте даже более 75 лет. Также необходимо отметить, что вилдаглиптин успешно применяется и у пациентов среднего возраста. Во многих исследованиях доказаны плеiotропные эффекты вилдаглиптина, которые способствуют замедлению прогрессирования как самого сахарного диабета, так и его осложнений. Особенное место занимает ранняя комбинированная терапия вилдаглиптина и метформина, так как доказан не только фармакодинамический, но и фармакокинетический синергизм этих двух препаратов, и, возможно, на уровне генетики.

В монографии также отражены фармакогенетические особенности действия глиптинов на примере исследований, проведенных с использованием вилдаглиптина. Предложены подходы индивидуализированной фармакотерапии, возможные причины фармакорезистентности и начальные шаги на пути по её преодолению на основании индивидуальных генетических особенностей — полиморфизма генов.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АДФГи/с** — альдегид-динитрофенилгидразоны
индуцированные/спонтанные
- АОС** — антиоксидантная система
- АТФ** — аденозинтрифосфат
- АФК** — активные формы кислорода
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ГИП** — гастроинтестинальный пептид
- ГПН** — глюкоза плазмы натощак
- ГПО** — глутатионпероксидаза
- ГПП-1** — глюкагоноподобный пептид-1
- ГЭБ** — гематоэнцефалический барьер
- ДК** — диеновые конъюгаты
- ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПП-4** — дипептидилпептидаза-4
- ЖК** — желчные кислоты
- ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт
- иДПП-4** — ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- иНГЛТ-2** — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
- ИЛ** — интерлейкин
- ИМТ** — индекс массы тела
- ИПФР-1** — инсулиноподобный фактор роста-1
- ИР** — инсулинорезистентность
- КАТ** — каталаза
- КДФГи/с** — кетон-динитрофенилгидразоны
индуцированные/спонтанные
- КПГ** — конечные продукты гликозилирования

- ЛС — лекарственное средство
 МДА — малоновый диальдегид
 НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 ОМБ — окислительная модификация белков
 ОАА — общая антиоксидантная активность
 ОНП — одонуклеотидный полиморфизм
 ОС — окислительный стресс
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПСМ — производные сульфонилмочевин
 ПССП — пероральные сахароснижающие препараты
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа
 СОД — супероксиддисмутаза
 СР — свободные радикалы
 СРО — свободнорадикальное окисление
 ССС — сердечно-сосудистая система
 ТГ — триглицериды
 ТК — триеновые конъюгаты
 ЦНС — центральная нервная система
 ФНО — фактор некроза опухоли
 GWAS — Genome-Wide Association Studies —
 полногеномный поиск ассоциаций
 HarMap — Harplotype Map — «карта гаплотипа»
 HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин
 НОМА — индекс инсулинорезистентности
 NO — оксид азота
 Р-gp — гликопротеин Р
 RAGE — рецепторы к КПП
 Rs — референсный сиквенс
 (результат секвенирования ДНК)
 SDF-1 — стромальный фактора роста-1
 β-клетка — бета-клетка поджелудочной железы
 8-охо-G — 8-оксогуанин

ГЛАВА 1.

ИНКРЕТИН-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ

1.1. ЭПИДЕМИЯ ДИАБЕТА

Согласно данным Международной диабетической федерации, более 415 млн человек (8,8% всего населения) во всем мире страдают сахарным диабетом (СД 2-го типа), к 2040 году это число достигнет 642 млн (10,4%). При этом на данный момент 320,5 млн пациентов с СД 2-го типа относятся к группе трудоспособного населения (20–64 года). Кроме того, еще у 318 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития сахарного диабета в будущем. Уже в 2017 году в мире насчитывалось 425 млн больных СД, а к 2045 году число таких пациентов увеличится на 48%. Стремительный рост СД 2-го типа, уже давно принявший характер эпидемии, обуславливает необходимость более глубокого изучения этиологических и патофизиологических факторов его развития, поиска новых путей лечения (рис. 1) [1].

ПАТОГЕНЕЗ СД 2-ГО ТИПА И ИНКРЕТИНЫ

За 30 лет наши представления о сахарном диабете значительно расширились. Если в 1988-м была предложена модель триумвирата, включающая три основных звена патогенеза СД2: снижение чувствительности к инсулину мышечной ткани и печени и нарушение функционирования β -клеток поджелудочной железы, то в 2009 году предложена концепция, включающая уже «угрожающий октет» ключевых патогенетических звеньев, приводящих к гипергликемии: инсулинорезистентность клеток печени и тканей-мишеней, дисфункция β -клеток, нарушение инкретинового эффекта, гиперпродукция глюкагона α -клетками поджелудочной железы, активация липолиза адипоцитами, дисфункция нейротрансмиттерной передачи на уровне центральной нервной системы и усиление реабсорбции глюкозы почками [3].

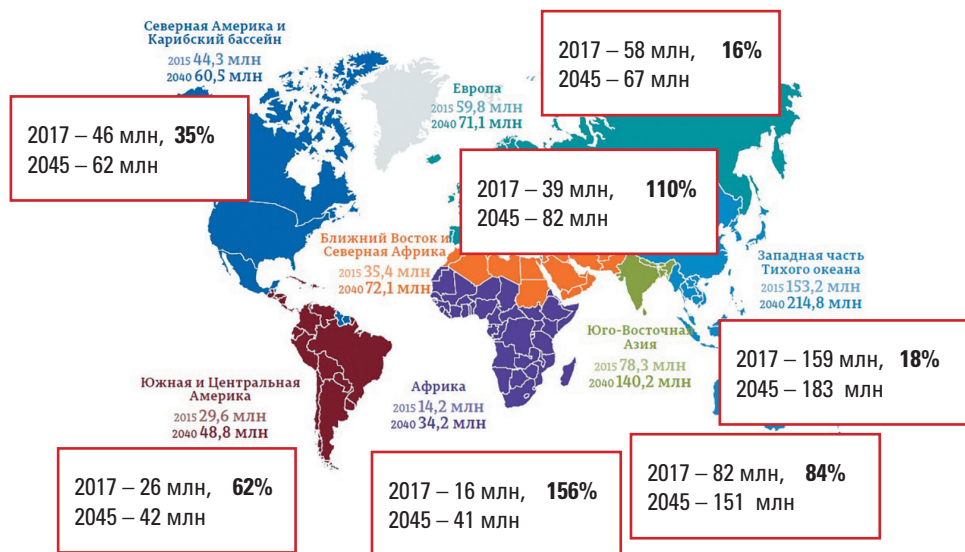


Рис. 1. Рассчитанное число больных с СД в мире на 2015 и 2040 годы (7-й атлас IDF) [1], в 2017 и 2045 гг. (8-й атлас IDF) [2].

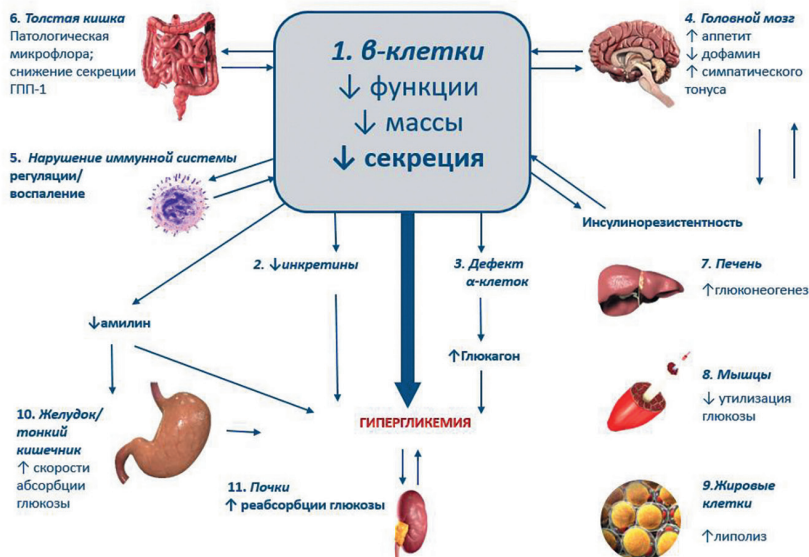


Рис. 2. Современные понятия о патогенезе сахарного диабета 2-го типа.

Эволюция знаний о патогенезе СД 2-го типа предлагает современную модель, разработанную в 2016 году командой ученых во главе со Stanley S. Schwartz [4]. Она дополнена еще тремя звеньями развития гипергликемии: системное воспаление, патологическое изменение микробиоты кишечника и нарушение выработки амилина. Таким образом, на сегодняшний день известно о взаимосвязанных механизмах, провоцирующих прогрессирование диабета (рис. 2).

Однако, важным является то, что, помимо демонстрации новых патофизиологических звеньев развития СД 2-го типа, изменилась и сама концепция. Ранее центральное место занимала гипергликемия, в то время как сейчас в центре модели находится β -клетка. Таким образом, нарушение секреторной функции считается основополагающим фактором и коррелирует по принципу обратной связи со всеми остальными механизмами. Клинически выраженный СД диагностируется в тот момент, когда происходит достаточно сильное нарушение функции β -клеток. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день знания, β -ориентированная модель может стать концептуальной основой для выбора в пользу терапевтических схем, оказывающих влияние сразу на несколько медиаторов гипергликемии, действуя синергично с целью снижения факторов риска развития сосудистых осложнений СД. Оптимальная стратегия состоит в применении минимально возможного количества препаратов, воздействующих при этом на максимальное число патогенетических звеньев СД 2-го типа. Применение инкретин-направленной терапии позволяет воздействовать на большинство известных ключевых дефектов,

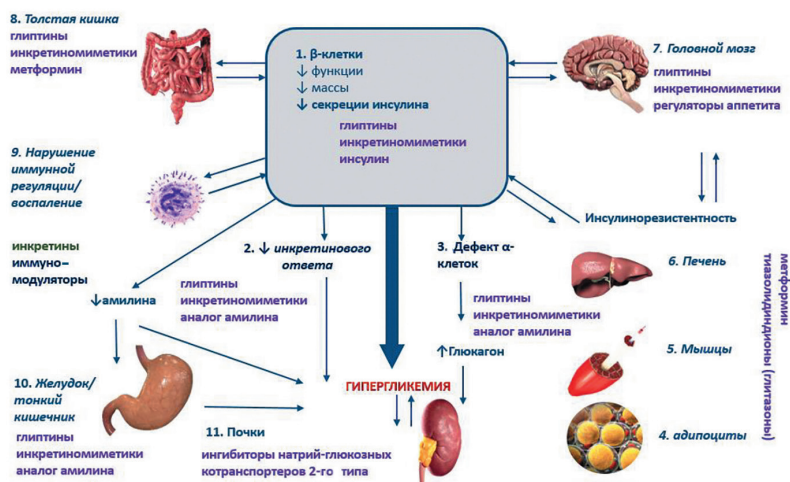


Рис. 3. Точки приложения действия сахароснижающих препаратов и органы-мишени.

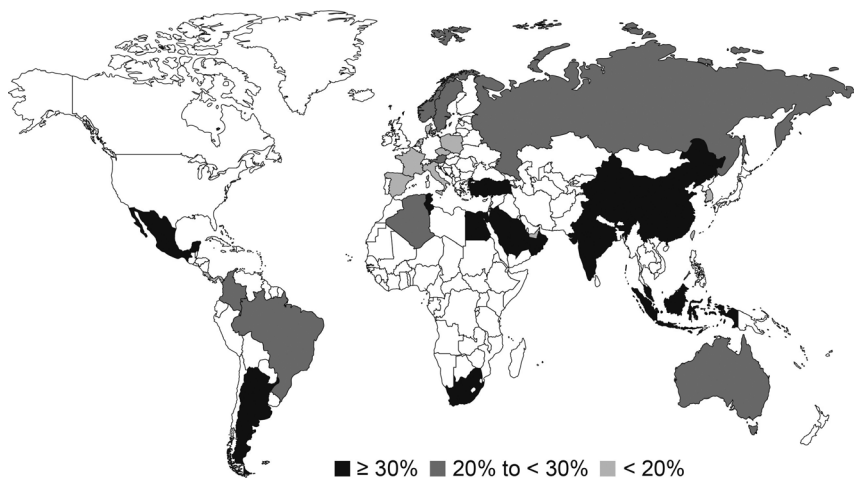


Рис. 4. Пропорции пациентов с уровнем гликированного гемоглобина более 9% при интенсификации терапии.

оказывающих влияние на углеводный обмен. Инкретин-направленная терапия в комбинации с метформином позволяет эффективно воздействовать на 10 из 11 известных патогенетических звеньев (рис. 3) [4].

По данным мирового проспективного наблюдательного исследования DISCOVER, в котором приняли участие 36 стран, в том числе и Россия, произведен подсчет уровня HbA_{1c} при переходе на комбинированную терапию при неэффективности изначально подобранной. Обследовано 14 005 пациентов. В среднем HbA_{1c} составил 8,45% (от 7,37 до 9,20%). У 45,5% пациентов уровень HbA_{1c} при переходе на препараты второй линии составил < 8,0%, у 24,7% — от 8,0 до 9,0% и у 29,8% — более 9,0%. Пропорциональное отношение пациентов с HbA_{1c} более 9,0% к общему числу пациентов в стране представлено на рисунке 4 (заимствовано из [5]).

Уровень HbA_{1c} при переходе на комбинированную терапию у многих пациентов неудовлетворительно высок, что свидетельствует о том, что интенсификация терапии не начинается своевременно.

Роль желудочно-кишечного тракта в патогенезе СД 2-го типа предполагалась еще в XIX веке, но только на рубеже XX века был открыт так называемый нарушенный инкретиновый ответ у пациентов с СД 2-го типа, связанный с неадекватной секрецией инсулина на пероральную нагрузку глюкозой [6]. ГПП-1 — это инкретин, стимулирующий выброс инсулина в ответ на пищевую нагрузку глюкозой. ГПП-1 имеет короткий период полужизни, около двух минут, его быстрая инактивация происходит под

действием ДПП-4. Было доказано, что именно снижение инкретинового ответа на нагрузку глюкозой лежит в патогенезе СД 2-го типа, а не избыток фермента ДПП-4, его разрушающего. В процессе длительной гипергликемии и нарастания инсулинорезистентности фермент ДПП-4 начинает накапливаться и разрушать то малое количество ГПП-1, что тоже вносит свой вклад в прогрессирование СД 2-го типа [7]. Многочисленные эксперименты показали, что инкретинстимулированная секреция инсулина у субъектов без сахарного диабета составляет до $\frac{3}{4}$ от общего уровня секреции, в то время как у пациентов с СД 2-го типа этот показатель снижен до $\frac{1}{5}$. Также была выявлена взаимосвязь патогенеза СД 2-го типа и нарушения инкретинового ответа: снижение эффекта инкретинов — это результат, а не предвестник нарушенной толерантности к глюкозе. Дисфункция β -клеток, неадекватный ответ на ГИП и ГПП-1 при СД 2-го типа вызваны гипергликемией и поэтому могут быть обратимы. Но, с другой стороны, к моменту диагностирования заболевания более половины массы β -клеток уже разрушены в результате глюкозо- и липотоксичности. Инсулиноотропный ответ у пациентов с СД 2-го типа почти полностью утрачен, в отличие от ГПП-1, который сохраняет свою активность у таких пациентов при введении в фармакологических концентрациях [8].

ГПП-1 нормализует дисбаланс между α - и β -клетками поджелудочной железы: подавляет секрецию глюкагона и стимулирует выброс инсулина. В среднем снижение гликированного гемоглобина происходит в пределах от 0,5 до 1% [9].

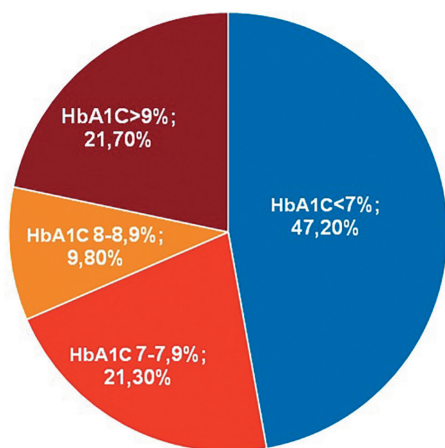


Рис. 5. Различные уровни гликированного гемоглобина при выявлении СД у пациентов в России.

Особенно актуально изучение данной группы препаратов в связи с тем, что все больше и больше в клинической практике пациентов, у которых наблюдается непереносимость метформина, назначенного в качестве монотерапии СД 2-го типа, или неудовлетворительный контроль гликемии [10].

По данным национального эпидемиологического исследования NATION с участием 26 620 пациентов, проведенного в Российской Федерации, среди взрослого населения (20–79 лет) преддиабет выявлен у 19,3%, СД 2-го типа — в среднем у 5,4%, при этом в городах — 6,7%, в сельской местности — 5,0%, преимущественно среди женского населения.

У большей части пациентов HbA1c достигает 7,9% при выявлении диабета, высокого сердечно-сосудистого риска и 15% при выявлении сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12] (рис. 5).

1.2. СЕМЕЙСТВО ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗ

Воздействием на мишени для глиптинов, таких как ДПП-4 и смежных ферментов, участвующих во множестве процессов, можно объяснить плеiotропные негликемические эффекты данных сахароснижающих препаратов.

Принципиальным стал вопрос о селективности глиптинов в отношении гомологов ДПП-4 (DASH-семейство). Так, при поиске молекулы-прототипа была обнаружена токсичность, предположительно из-за низкой селективности вещества и подавления ДПП-8 и -9, однако данный вопрос остается спорным [14], возможно, из-за особенности локализации ферментов: ДПП-4 локализуется на поверхности клеток (трансмембранно) и имеет растворимую циркулирующую форму, а ДПП-8 и -9 — только внутриклеточно и без растворимых форм [15].

Регуляция активности ДПП-4 происходит многими путями на клеточном и органном уровне. Экспрессия гена фермента контролируется HIF-1 (индуцируемый при гипоксии фактор 1) [16], однако промотор содержит возможные центры связывания и для других активаторов, таких как различные цитокины, интерфероны, ядерные факторы транскрипции [17].

Интересной с точки зрения клинической медицины является регуляция активности ДПП-4 при сахарном диабете и других дисметаболических состояниях. Было показано, что при впервые выявленном СД 2-го типа изначально снижается активность главного инкретина — ГПП-1, при этом активность и количество фермента в сыворотке крови не отличается от группы сравнения [18], однако при нарастании гипергликемии и инсулинорезистентности количество ДПП-4 резко увеличивается [19]. Значительный вклад в повышение циркулирующего растворимого

Таблица 1.

Роль гомологов активности и структуры ДПП-4 DASH (адаптировано из [13])

Молекула	Роль
ДПП-7 (ДПП-2, QPP)	Регулирует апоптоз лимфоцитов, секретируется в ответ на ионы кальция
ДПП-8/ДПП-9	Локализуется внутриклеточно, не имеет растворимой формы, участвует в активации и дифференциации макрофагов, клеточной пролиферации и апоптозе, регулирует клеточный энергетический гомеостаз
ДПП-6/ДПП-10	Трансмембранные белки, регулирующие потенциал-зависимые K ⁺ -каналы
Сепраза	Белок-активатор фибробластов (БАФ), индуцируется в активированных фибробластах после травмы или повреждения ткани. БАФ также экспрессируется в строме опухолевой ткани во всех типах опухолей эпителия человека и в злокачественных клетках различных сарком кости и мягких тканей

Таблица 2.

Субстраты для ДПП-4 (адаптировано из [11])

Класс	Субстраты
Регуляторные пептиды	Мозговой натрийуретический пептид, ГИП, ГПП-1, ГПП-2, гастрин-высвобождающий пептид, соматотропный гормон, вазоактивный интестинальный пептид
Хемокины	Эотаксин, SDF-1, интерферон-индуцируемый хемоаттрактант Т-клеток, макрофаговый протеин-1 воспаления, монокин, индуцированный гамма-интерфероном, моноцитарный хемотаксический протеин-2, гранулоцитарный хемотаксический протеин-2 и некоторые другие
Нейропептиды	Нейропептид Y, субстанция P, пептид YY, брадикинин, эндоморфин-2
Другие	Макрофагальный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, интерлейкин-3, ростовой фактор фибробластов-2, тромбопоэтин

фермента вносит окислительный стресс [20]. В то же время снижение веса и увеличение физической активности (а значит снижение глюко- и липотоксичности, ограничение окислительного стресса) способствуют снижению экспрессии гена ДПП-4 [21, 22].

ДПП-4

ДПП-4 также известна как CD26, трансмембранный пептид, катализирует распад инкретинов — ГПП-1 и ГИП. Однако известно более 60 субстратов для этого фермента (табл. 2). Более того, модуляция ДПП-4 изучалась в связи с ее ролью костимулятора Т-клеток и связывания с аденозиндезаминазой. ДПП-4 присутствует на Т и В лимфоцитах, гемопоэтических, эпителиальных, эндотелиальных клетках-предшественниках, в костном мозге, легких, селезенке, поджелудочной железе, печени и кишечнике [23]. Активная ДПП-4 — это гомодимер и поэтому растворимой форме необходима межклеточная или трансмембранная форма. Растворимая ДПП-4 присутствует в жидких средах организма — плазме крови, спинномозговой и внутрисуставной жидкости, желчи. Вероятно, появление растворимой формы ДПП-4 объясняется выходом фермента из адипоцитов, лимфоцитов и гепатоцитов [24].

Из многочисленных субстратов интерес представляют нейропептид Y (NPY) и пептид YY (PYY). NPY — это важный регулятор периферической нервной системы, контролирующей пищевое поведение, энергетический гомеостаз и кровяное давление [25]. PYY выделяется в ответ на стимуляцию L-клеток подвздошной и толстой кишки и провоцирует замедление желудочной, желчной и панкреатической секреции, а также уменьшение моторной активности ЖКТ, работает как «подвздошный тормоз» [26]. В ЦНС существует пять типов рецепторов к обоим нейропептидам. При возбуждении Y1-лиганд интактными NPY и PYY — повышается аппетит, артериальное давление и клеточная пролиферация. При возбуждении Y2-лиганд ферментированными под действием ДПП-4 NPY и PYY — анорексигенный эффект и пресинаптическое снижение выделения норадреналина и интактного NPY.

На периферии при возбуждении Y1-рецепторов в гипоталамусе наблюдается активация Y1 в жировой ткани, стимуляция липогенеза, при возбуждении Y2 в ЦНС — возбуждение Y2 периферии — торможение липогенеза [27]. Представляет интерес взаимодействие гомеостаза глюкозы, секреции инсулина, липогенеза и активности остеобластов (на остеобластах и β -клетках находятся Y1-рецепторы к NPY). NPY реализует свое физиологическое действие через Y2-рецепторы в ЦНС, в гипоталамусе (после ферментации ДПП-4) и через Y1 на периферии. Стимуляция Y1 интактным NPY приводит к подавлению осте-

огенеза и пролиферации мезенхимальных клеток-предшественников, снижению секреции инсулина. Объясняется данная взаимосвязь тем, что при негативном энергетическом балансе — голоде — нет необходимости в наращивании костной массы, а следует экстренно депонировать жир [28].

Казалось бы, глиптины, не проникающие через ГЭБ, не подавляют активность ДПП-4 в ЦНС, NPY конвертируется в лиганд к рецептору Y2 (анорексигенный эффект и снижение НА), а на периферии интактный NPY (так как ДПП-4 заингибирована инкретином) через Y1 подавляет остеогенез. Но такого не происходит, так как индуцируемый голоданием центральный гипоталамический стимул не развивается, а на периферии в жировой ткани тормозится липогенез. Что важно — регуляция через рецепторы происходит и в обратном пути: при торможении липогенеза не активируется гипоталамический рецептор и не тормозится остеогенез [27].

SDF-1 — Stromal cell-derived factor-1. SDF-1 выполняет множество функций как во взрослом организме, так и в ходе эмбрионального развития. В первую очередь, SDF-1 является хемоаттрактантом для клеток, которые имеют его рецепторы на мембране, например, для В-лимфоцитов и гемопоэтических стволовых клеток. Клетки стромы костного мозга синтезируют SDF-1, который обеспечивает локализацию гемопоэтических клеток-предшественников в их клеточных нишах и не даёт им раньше времени покинуть костный мозг [29]. SDF-1 выступает как ростовой фактор для β -клеток и стимулирует их пролиферацию. Кроме того, SDF-1 может защищать злокачественные β -клетки от апоптоза при хроническом лимфоцитарном лейкозе [30]. Выделяемый под влиянием гипоксии SDF-1 α инициирует восстановление сосудов, неоангиогенез, повышает уровень циркулирующих эндотелиальных и гемопоэтических клеток-предшественников. Ввиду того, что SDF-1 α является субстратом для ДПП-4, инкретины способны увеличивать уровень интактного хемокина [31–33].

Так как сердечно-сосудистые осложнения это неотъемлемый спутник СД 2-го типа, то данный плеiotропный эффект является крайне желательным для сахароснижающих препаратов.

ОНКОЛОГИЯ

Повышенная экспрессия ДПП-4 ответственна за снижение чувствительности к противораковым препаратам в гематологической и нефрологической практике. ДПП-4 повышает активность ДНК-топоизомеразы II- α , а дополнение терапии моноклональными антителами к ферменту повышает чувствительность к препаратам и, следовательно, выживаемость после химиотерапии [34].

ИММУННЫЙ СТАТУС

Возможность глиптинов влиять на иммунный статус — широко обсуждаемый вопрос. Во-первых, противовоспалительные свойства значительно улучшают прогноз развития таких осложнений, микро- и макроангиопатия, нефропатия, атеросклероз, во-вторых, длительное неспецифическое подавление иммунитета может привести к нежелательным последствиям. Результаты исследований влияния отдельных представителей класса глиптинов на воспаление различны и в основном касаются уровней провоспалительных цитокинов в макрофагах, атеросклеротических бляшках и адипоцитах [35].

Покоящиеся Т-лимфоциты снижают экспрессию ДПП-4, а при антигенной стимуляции через ИЛ-12 активность ДПП-4 повышается. В результате индуцируется созревание, миграция Т-лимфоцитов, продукция цитокинов, антител, антигенпрезентирующая функция [36].

ПОЧКИ

Гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз при СД 2-го типа ассоциирован с увеличением уровня ДПП-4 и трансформирующего фактора роста $\beta 2$. Вероятно, что подавление активности фермента будет устранять вышеупомянутые патофизиологические изменения диабетической нефропатии [37–40].

Глиптины — это многообещающий класс сахароснижающих препаратов с множеством исследуемых плеiotропных эффектов, в том числе с положительным влиянием на костную ткань. Ввиду сложности системы физиологических взаимодействий четких представлений о механизмах на данный момент нет. Однако проведенные исследования формируют возможные гипотезы. Например, выявлено, что прием ингибиторов ДПП-4 приводит к повышению содержания активной формы витамина D, что способствует всасыванию Ca и дальнейшей минерализации костей [41].

Все представители инкретин-направленной терапии в той или иной степени демонстрируют нефропротективные свойства натрийуреза, угнетения воспалительных процессов и процессов свободнорадикального окисления, апоптоза нефроцитов [42].

ПЕЧЕНЬ

ДПП-4 в печени имеет очень высокую степень экспрессии и играет одну из ключевых ролей не только в реализации иммунного ответа, кумуляции липидов, но и в прогрессировании таких заболеваний, как гепатит С, НАЖБП, гепатоцеллюлярная карцинома [36].

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, наблюдается не только повышенный уровень сывороточной ДПП-4, но и инсулино-

резистентность, нарушенная толерантность к глюкозе. В свою очередь эрадикация вируса приводит к снижению уровня фермента и к нормализации углеводного обмена [43]. Данный факт дает основание предполагать, что терапия инкретиномиметиками способна ограничить прогрессирование заболевания.

ДПП-4 напрямую воздействует на метаболизм липидов: инактивирует PPAR α , стимулирует синтез стеролов, индуцирует липогенез и подавляет липоксигенацию, приводя к стеатозу. У пациентов с НАЖБП уровень сывороточной ДПП-4 крайне высок [44]. SDF-1 необходим не только для индукции кроветворения, но и для регенерации клеток печени. Поскольку SDF-1 является субстратом ДПП-4, то увеличенная экспрессия фермента препятствует восстановлению гепатоцитов, о чем свидетельствует высокий уровень фермента у пациентов с циррозом [36].

СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

В исследованиях было показано, что ДПП-4 имеет антитромботический эффект, например, за счет ингибирования полимеризации нитей фибрина [45], однако при эксперименте с применением высокоспецифичного ингибитора ДПП-4 увеличения агрегации и тромбообразования не наблюдалось [46].

Важной мишенью ДПП-4 является мозговой натрийуретический пептид. Фармакологическое подавление ДПП-4 замедляет деградацию этого регуляторного пептида, который, в свою очередь, более эффективно стимулирует вазодилатацию и натрийурез [47, 48].

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

Гипергликемия приводит к повышенной секреции паратиреоидного гормона и кальцитонина в результате гиперкальциурии (на фоне глюкозурии) с развитием гипокальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз, развившийся на фоне гипокальциемии, в сочетании с дефицитом инсулина приводит к снижению плотности костной ткани. У пациентов с СД 2-го типа и в постменопаузе отмечается повышенная активность ДПП-4. Установлено, что эндогенные инкретины препятствуют развитию остеопороза и остеопении. Снижение примерно через 20 минут после приема пищи маркеров костной резорбции служит доказательством одного из экстрапанкреатических плейотропных эффектов инкретинов. ГИП подавляет апоптоз остеобластов, а в костном мозге ГПП-1, влияя на стромальные клетки, вызывает клеточную пролиферацию и дифференцировку, что предотвращает превращение последних в адипоциты.

ГИП увеличивает депонирование кальция в костной ткани в ответ на поступление пищи [49] (рис. 6).

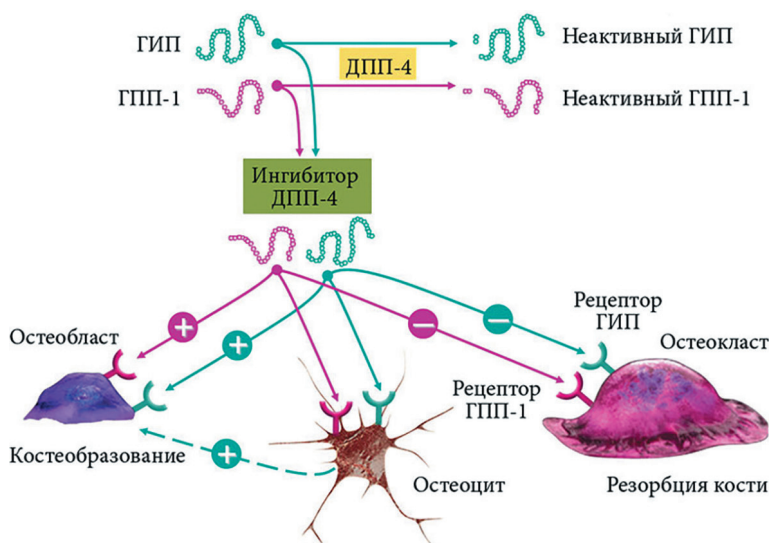


Рис. 6. Влияние ДПП-4 и ее субстратов на клетки костной ткани (заимствовано из [47]).

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Нейродегенеративные заболевания связаны с хроническими воспалительными процессами. Эпидемиологические и клинические исследования показали, что СД 2-го типа и болезнь Альцгеймера напрямую связаны с десенситизацией инсулиновых рецепторов, хроническим воспалением и окислительным стрессом в глии и астроцитах. Открытие роли инсулина и инсулиноподобных факторов в формировании памяти и обучении [50] подтолкнуло к исследованию таких плеiotропных свойств у сахароснижающих препаратов разных групп.

Известны провоспалительные эффекты ДПП-4 и противовоспалительные свойства ГПП-1, рецепторы к которому широко представлены в глии, что дало предположение о возможности коррекции нейродегенеративных заболеваний инкретиномиметиками [51]. Такие же аналогии были проведены и с болезнью Паркинсона [52].

В многочисленных экспериментах показано практически идентичное инкретиномиметикам влияние глиптинов на когнитивную функцию, память и другие функции нервной системы, нарушенные в процессе развития сахарного диабета [53, 54].

В одном из экспериментов было отмечено различие между поведенческими реакциями на введение ингибитора ДПП-4 и агониста ГПП-1. При введении глиптинов наблюдались обезболивающий и антидепрессантный эффекты. В то время как введение агониста ГПП-1,

наоборот, приводило к проявлениям тревожности. Однако препараты обеих групп значительно улучшали когнитивную функцию [55].

Ж. Ноу изучил влияние аналога ГПП-1 и его метаболита, ГПП-1 (9–36)а — продукта расщепления ГПП-1 ферментом ДПП-4 — на повреждение головного мозга, вызванное кровоизлиянием. Известно, что при внутримозговом кровоизлиянии, как и при ишемическом инсульте, важнейшую роль в повреждении играет воспалительный ответ. Метаболит предотвращает развитие отека головного мозга и значительно уменьшает неврологический дефицит после внутримозгового кровоизлияния. Таким образом, подавление ДПП-4 в головном мозге нежелательно, так как это может уменьшить нейропротекторные свойства [56]. Однако известно, что иДПП-4 вилдаглиптин не проходит через ГЭБ [27] и вследствие этого не вмешивается в ферментативные превращения в ЦНС.

КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ

Глиптины обладают неоднозначным влиянием на кожные покровы пациента. С накоплением данных наблюдательных исследований, описанных клинических случаев расширился спектр показателей для контроля безопасности препаратов. Так, при анализе единичных случаев и при мета-анализе клинических данных была выявлена следующая особенность: развитие серьезного нежелательного явления — буллезного пемфигоида [57–60], либо улучшение сопутствующего состояния — псориаза. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях выявлена строгая ассоциация пемфигоида с применением вилдаглиптина, при более тщательном рассмотрении не было выявлено различий между всеми представителями глиптинов [61]. В то время как пемфигоид является нежелательным явлением, предположительно связанным с механизмом действия препарата на иммунную систему, а действие на псориаз может быть связано с влиянием на иммунную составляющую или быть следствием компенсации углеводного обмена, то есть гликемическим плеiotропным эффектом.

Буллезный пемфигоид — самое распространенное аутоиммунное субэпидермальное пузырное заболевание, преимущественно поражающее пожилых людей, оно потенциально связано со значительным уровнем смертности. Предполагают, что лекарственные препараты действуют в качестве триггера у больных с основной генетической восприимчивостью посредством модификации иммунного ответа или изменения антигенных свойств базальной мембраны эпидермиса [62]. Следовательно, необходимо определение специфических маркеров антител к антигенам БП180/БП230 у пациентов пожилого возраста перед назначением глиптинов для предупреждения возможного развития или обострения уже имеющегося заболевания.

Терапевтический интерес представляет влияние глиптинов на выраженность псориатических поражений. Псориаз — хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов. Отмечается, что среди пациентов с СД 2-го типа повышен риск развития псориаза. Строгая ассоциация между этими состояниями позволяет предположить общие патогенетические пути развития, в том числе связанные с глюкозотоксичностью. Глиптины способны и ограничить глюкозотоксичность, и непосредственно повлиять на экспрессию ДПП-4 в кератиноцитах [63]. Существует предположение, что чрезмерная экспрессия ДПП-4 ответственна за псориатический зуд, и, вероятно, подавление энзиматической активности ведет к уменьшению зуда. Данное предположение, полученное экспериментально, находит подтверждение и в клинической практике [64]. Планируется использование глиптинов для интенсификации антипсориатической терапии [65], так как ДПП-4 ответственна за пролиферацию кератиноцитов. Однако в разных исследованиях отмечается разный уровень экспрессии ДПП-4: от сниженного до повышенного, что требует дальнейшего исследования роли ингибиторов ДПП-4 во влиянии на течение псориаза. Интересен тот факт, что при мета-анализе исследований с применением глиптинов выявлена тенденция к снижению риска аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита у пациентов с СД 2-го типа на фоне применения ингибиторов ДПП-4 [66].

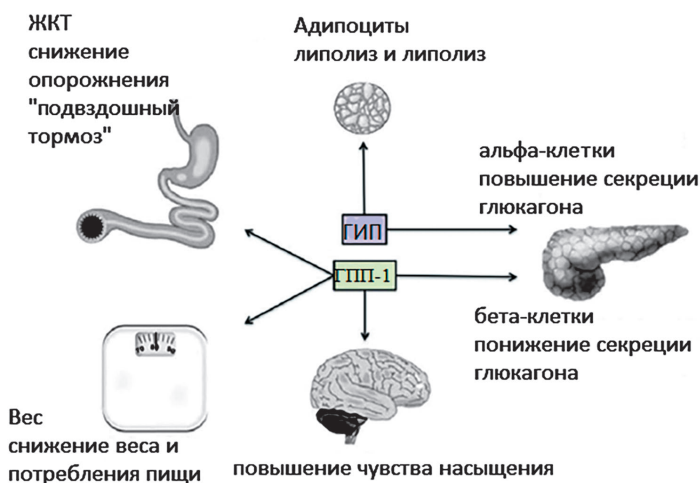


Рис. 7. Механизм действия инкретинов (адаптировано из [67]).

1.3. ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Проведенные исследования продемонстрировали, что основную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина играет паракринно действующий ГПП-1. На уровне островков α -клетки секретируют ГПП-1, который действует локально паракринным образом на β -клетки, приводя к глюкозостимулированной секреции инсулина. В кишечнике же секретируемый L-клетками ГПП-1 связывается со своими рецепторами на афферентных терминалях блуждающего нерва, который проводит сигнал к головному мозгу. Гипоталамус принимает важнейшее участие в нейроэндокринной регуляции процессов метаболизма, оказывая влияние и на функцию поджелудочной железы. Сигналы от кишечника поступают в головной мозг через волокна блуждающего нерва [68]. В островках поджелудочной железы, как и в кишечнике, активная форма ГПП-1 быстро разрушается ферментом ДПП-4 до неактивного состояния. При этом известно, что при СД 2-го типа имеет место повышение активности самого фермента ДПП-4 [69, 70].

Следует отметить, что ГПП-1 вызывает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, в то время как ГИП только под влиянием гипогликемии усиливает секрецию глюкагона. Данный эффект имеет большую значимость для предотвращения развития гипогликемии при фармакологической регуляции фермента ДПП-4. Так, наоборот, в условиях гипергликемии глюкагонотропные эффекты ГИП подавляются и преобладают инсулинотропные эффекты, что в сумме дает минимальную флуктуацию уровня глюкозы крови, предотвращая и уменьшая экстремальные эпизоды концентраций [67] (рис. 7).

1.4. ВОЗМОЖНЫЕ ПЛЕЙОТРОПНЫЕ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ДПП-4

Потенциальные точки приложения и возможности ингибиторов ДПП-4 многочисленны, что объясняется их непосредственным механизмом действия — ингибированием фермента, участвующего в формировании патогенетического звена сахарного диабета — гипергликемии (табл. 3). Однако такое воздействие ведет не только к снижению уровня глюкозы крови, но и к другим положительным эффектам на органы и ткани. Они могут быть как зависимыми от увеличения самого инкретина — ГПП-1 зависимые, так и проявляться вследствие подавления самого фермента ДПП-4 [12].

Таблица 3.

Возможные плейотропные негликемические эффекты ингибирования ДПП-4

Система органов	Эффект	Механизм
Сердечно-сосудистая система	Уменьшает размер инфаркта миокарда	Уменьшение воспаления [71], апоптоза [72], пролиферации гладкомышечных клеток [73]
	Уменьшает фиброз миокарда	
	Предотвращает гипертрофию левого желудочка	
	Вазодилатация и выделение NO, регуляция артериального давления	Независимое от ГПП1 стимулирование эндотелиальной синтазы оксида азота [74]
	Сосудистая микроциркуляция	Уменьшение прогрессии ретинопатии [75]
Антиоксидантная система	Ограничивает образование КППГ и снижает число рецепторов к ним, снижает ПОЛ и ОМБ	Подавление ОС, инициированного ферментом ДПП-4 [76]
	Улучшает липидный профиль	Снижение всасывания холестерина ГПП-1 зависимым [77] и независимым путем [78]
Кости	Снижает риск переломов костей	Повышение содержания активной формы витамина D [79], увеличение маркеров костеобразования, снижение маркеров костной резорбции [80]
Почки	Уменьшает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах	ГПП-1 зависимый механизм [81]
	Уменьшает гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз	Снижение ДПП-4 индуцируемого склероза и фиброза почек [82]

Таблица 3. (Продолжение)

Система органов	Эффект	Механизм
Печень	Улучшает состояние при гепатостеатозе	Снижение содержания жира в печени и в сердечной мышце [83, 84]
Иммунная система	Противовоспалительный эффект	Подавление продукции цитокинов в макрофагах, висцеральном жире, атеросклеротических бляшках [85, 86]
Кровь	Улучшает реологические свойства	Антиагрегантный и антитромботический эффекты [87]
	Восстанавливает гемопоэз	Увеличение числа циркулирующих гемопоэтических клеток-предшественников [88, 89]
Нервная система	Регулирует пищевое поведение	ГПП-1 зависимое и независимое подавление аппетита и отрицательный энергетический баланс [90]
	Улучшает когнитивную функцию	Подавление чрезмерной экспрессии NF-κB и последующей нейродегенерации при болезни Паркинсона [91]
	Периферическая нейропатия	Улучшение проведения нервного импульса, как за счет уменьшения глюкозо- и липотоксичности, так и за счет ограничения нейродегенеративных процессов из-за избытка ДПП-4 и недостатка инкретинных [92]

Остальные плейотропные свойства глиптинов изучались на отдельных представителях класса. Особое внимание уделяется свойствам кардио-нефропротекции и безопасности. Влияние вилдаглиптина на эти и многие другие показатели будет рассмотрено в следующей главе.

1.5. РАЗНООБРАЗИЕ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

Глиптины — это интенсивно развивающийся, расширяющийся класс препаратов. Все представители группы имеют одинаковый сахароснижающий механизм действия: уменьшают активность ДПП-4, тем самым повышая уровень ГПП-1 и понижая уровень глюкагона. Препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого действия на ЦНС и ее центры (например, насыщения), не изменяют моторику ЖКТ. Несмотря на однородность группы препаратов, разные представители отличаются фармакокинетическими и даже фармакодинамическими свойствами, что может повлиять на выбор того или иного препарата в разных ситуациях. Важными отличительными свойствами являются сила и избирательность подавления ДПП-4, биодоступность, пути метаболизма и экскреции, наличие активных метаболитов, лекарственные взаимодействия и безопасность. Все эти характеристики отражаются на возможности применения или вариации дозы при нарушениях функции печени и почек, пожилом возрасте, а также при сопутствующей фармакотерапии.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

Селективность в отношении ДПП-4 является критичной, так как подавление ферментов DASH-семейства ведет к токсичности в отношении иммунных клеток (табл. 4). Как показывают исследования, из представленных на фармрынке глиптинов наибольшую специфичность к ДПП-4 имеет алоглиптин $\approx 14\,000$ (по отношению к ДПП-8 и -9), затем линаглиптин $\approx 10\,000$, ситаглиптин 2600, саксаглиптин и вилдаглиптин 100. Казалось бы, чем выше специфичность, тем меньше побочных реакций, но лимитирующим фактором является прочность и время связывания. Исходя из показателей таблицы, комбинированные свойства

Таблица 4.

Селективность ингибиторов ДПП-4

Протеаза	Кинетика ингибирования	Период полужизни комплекса вилдаглиптин–фермент, мин
DPP-2	отсутствует	
DPP-4	сильно и медленно	55
DPP-8	быстро	менее 6 с
DPP-9	быстро	менее 6 с
FAP сепраза	несущественно	

вилдаглиптина имеют относительно более высокую специфичность и безопасность, так как с протеазами семейства DASH препарат взаимодействует крайне непродолжительно [93].

Период полужизни комплекса вилдаглиптин–фермент влияет на кратность применения. У алоглиптина период составляет 21 час и в течение 24 часов после приема сохраняется 75% эффективности, у линаглиптина — 12 часов и 80%, у саксаглиптина — 3 часа (вместе с активным метаболитом) и 70%, у ситаглиптина — 12 часов и 80%, у вилдаглиптина — 2 часа и 80% в первые 12 часов после приема, затем 40% соответственно. Таким образом, алоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин назначаются один раз в сутки в стандартных дозировках, а вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза. Однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что применения вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки достаточно для достижения терапевтического эффекта и оно не отличается от двухразовой схемы. Более того, подавление глюкагона происходило сильнее и эффективнее при вечернем применении 100 мг вилдаглиптина [94].

ВСАСЫВАНИЕ, БИОДОСТУПНОСТЬ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Вилдаглиптин имеет высокую биодоступность (85%), всасывание не зависит от приема пищи, почти не связывается с белками плазмы.

Алоглиптин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, прием пищи не влияет на биодоступность, которая достигает 100%. Большой объем распределения (417 л для терапевтической дозы) свидетельствует о высокой способности к проникновению в ткани организма.

Линаглиптин всасывается в верхних отделах кишечника, биодоступность составляет около 30%. Следует отметить, что линаглиптин — это высокорастворимое вещество, которое отнесено к классу III по BCS. Для ЛС класса III, типа эпростан, розувастатин, где важны эффлюксные и инфлюксные транспортеры для элиминации ЛС, уменьшение печеночного (желчного) клиренса произошло бы из-за уменьшенной функции транспортёров, без заинтересованности метаболических ферментов (смотри в Приложении). Прием пищи не влияет на биодоступность. Большой объем распределения (12 700 л для терапевтической дозы 5 мг) свидетельствует о высокой способности к проникновению в ткани организма. Об этом же говорит длительный период полувыведения, составляющий до 100 часов.

Саксаглиптин всасывается в кишечнике, биодоступность составляет 75%. Объем распределения составляет 151 л.

Ситаглиптин имеет аналогичные параметры: биодоступность 71–88%, объем распределения 198 л [95].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА

Р-гликопротеин

Влияние Р-гликопротеин-опосредованного транспорта (белок множественной лекарственной устойчивости 1), а также транспортеров органических катионов и многих других на фармакокинетику глиптинов на данный момент не установлено. Имеются лишь единичные данные о том, что зосуквидар тригидрохлорид (ингибитор Р-гликопротеина) увеличивает биодоступность линаглиптина [96].

В настоящее время проводятся экспериментальные работы по исследованию влияния вилдаглиптина на функциональную активность и экспрессию Р-гр. Предположительно, при комбинированной терапии вилдаглиптином и гликвидомом аллоксан-индуцированного СД 2-го типа наблюдалось полное восстановление сниженной на фоне патологии функциональной активности и экспрессии Р-гр. Ингибирование функциональной активности Р-гр на фоне аллоксан-индуцированного СД 2-го типа, сопровождающееся снижением его экспрессии в тканях тощей кишки, печени и почек, вероятно, стало следствием снижения уровня эндогенного индуктора инсулина и увеличения концентрации эндогенного ингибитора глюкозы в результате нарушения углеводного обмена. Комбинированная терапия вилдаглиптином и гликвидомом приводила к нормализации уровней инсулина и глюкозы в крови и, как следствие, восстанавливала функциональную активность и экспрессию Р-гр, сниженные на фоне патологии [97]. Таким образом, можно сделать предположение о положительном влиянии вилдаглиптина на дезинтоксикационные функции организма. С другой стороны, Европейское медицинское агентство сообщает о том, что вилдаглиптин не является ни субстратом, ни индуктором, ни ингибитором экспрессии Р-гр [98].

По данным Европейского медицинского агентства, алоглиптин не является ни субстратом, ни ингибитором Р-гр. А ситаглиптин и линаглиптин, саксаглиптин и его активный метаболит являются субстратом для Р-гликопротеин-опосредованного транспорта.

Цитохром P450

Изоферменты цитохрома P450 катализируют реакции I фазы биотрансформации (окисление). Наибольшую роль в этом процессе играют изоферменты:

- CYP3A4 (субстраты — блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, циклоспорин, контрацептивные средства для приема внутрь, глюкокортикостероиды, некоторые противосудорожные),

- CYP2D6 (субстраты — β -адреноблокаторы, антипсихотические средства, антидепрессанты),
- CYP2C9 (субстраты — не прямые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты ангиотензиновых рецепторов),
- CYP2C19 (субстраты — блокаторы протонного насоса, некоторые противосудорожные средства),
- CYP2E1 (субстрат — парацетамол) [99].

Линаглиптин, алоглиптин (также для CYP2D6), саксаглиптин и ситаглиптин (также для CYP2C8) являются субстратами CYP3A4/5, вилдаглиптин подвергается р450-независимому гидролизу, что важно, так как эффективность и безопасность препаратов может измениться. В результате обнаруживаются фармакологически неактивные метаболиты у вилдаглиптина, ситаглиптина, линаглиптина. Активный метаболит алоглиптина составляет около 3% от активной фракции препарата. Активный метаболит саксаглиптина — 5-гидроксисаксаглиптин — составляет 50% от циркулирующего препарата и вносит значительный вклад в реализацию сахароснижающего действия. Таким образом, ингибиторы микросомального окисления могут снизить эффективность [100]. Среди наиболее распространенных ингибиторов цитохрома P450, принимаемых в том числе при диабете, выявляются противоривковые (азолы) препараты, макролиды (кроме азитромицина), дилтиазем. В результате происходит снижение сахароснижающего действия саксаглиптина и накопление побочных эффектов [101].

В исследованиях было показано, что вилдаглиптин метаболизируется с образованием неактивных, безопасных соединений независимо от P450, а также не является индуктором или ингибитором данного цитохрома. Это свидетельствует о том, что при приеме вилдаглиптина отсутствует риск лекарственных взаимодействий [102]. Однако нарушение функции печени является ограничивающим фактором для назначения препарата.

Связывание с белком

Связывание с белками плазмы способно приводить к лекарственным взаимодействиям ввиду вытеснения препарата из его комплекса с альбумином или глобулином. Так, например, не более 9,3% вилдаглиптина связывается с белками плазмы [100], поэтому межлекарственные взаимодействия вытеснения из связи с белком маловероятны. В то же время с белком в большем соотношении связаны алоглиптин (20%), ситаглиптин (38%) и саксаглиптин (10%). Наибольшая степень связывания наблюдается у линаглиптина (70%). Данный факт может способствовать возникновению межлекарственных взаимодействий.

Выведение

Вилдаглиптин выводится в виде метаболитов (85%) с мочой, остальная часть остаётся в неизменном виде. Незначительная часть экскретируется с калом. У пациентов с невыраженным нарушением функции почек (СКФ) не требуется изменения кратности дозы (по 50 мг 2 раза в день), а при более серьезных — достаточно 1 приема 50 мг в сутки, так как AUC у этих пациентов увеличивается с 1,7 до 2 раз по сравнению со здоровыми. Стоит отметить, что изменение дозы производится не из-за соображений безопасности, а ввиду того, что у данной категории пациентов из-за сниженного клиренса требуется меньшее количество препарата для достижения терапевтической плазменной концентрации. Множество исследований показало, что при соблюдении дозировок препараты хорошо переносятся при хронической почечной недостаточности (ХПН) даже с терминальной стадией на диализе [103]. У пожилых коррекция дозы не требуется [100]. Через почки выводятся также 76% алоглиптина (около 95% в неизменном виде), 75% саксаглиптина (24% в неизменном виде), 87% ситаглиптина (79% в неизменном виде). И лишь линаглиптин, ввиду того, что связывается с белками плазмы крови до 70%, преимущественно (85%) выводится с калом в неизменном виде (90%).

Другие типы взаимодействий

Множество сопутствующих заболеваний и осложнений сахарного диабета требуют фармакологической коррекции, поэтому явление полипрагмазии неизбежно влечет за собой межлекарственные взаимодействия. Так, необходимо мониторирование приема антигипертензивных, антиангинальных, гиполипидемических, противосудорожных, обезболивающих, гормональных препаратов, а также использование некоторых фитопрепаратов и режима питания.

Совместное применение иДПП-4 с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприлом может привести к накоплению субстанции Р. В некоторых исследованиях это приводило к дополнительной вазодилатации и к повышению ЧСС. Накопление брадикинина также может способствовать провоцированию ангионевротического отека [104, 105].

Однако на сердечно-сосудистой безопасности вилдаглиптина, как показывают исследования, это не сказывается. Проведенные исследования *in vivo* по совместному применению вилдаглиптина с амлодипином, валсартаном, рамиприлом, симвастатином [106] показали, что фармакокинетика перечисленных средств не изменяется. При применении с дигоксином и варфарином наблюдалось незначитель-

ное снижение клиренса дигоксина, что следует учитывать при назначении.

Особенность фармакокинетического взаимодействия саксаглиптина с препаратами-ингибиторами (дилтиазем) и индукторами СУРЗА4/А5 (карбамазепин, макролиды) состоит в том, что 50% активности этого глиптина составляет активный метаболит, образующийся под действием цитохрома. Таким образом, необходимо изменять дозировку в зависимости от сопутствующей терапии [107].

В общем и целом следует отметить, что глиптины как класс препаратов обладают низким потенциалом межлекарственных взаимодействий, что является определяющей характеристикой для их назначения в условиях полипрагмазии. Фармакодинамический синергизм с другими сахароснижающими препаратами в качестве комбинированной терапии будет рассмотрен в соответствующей главе.

1.6. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ИНГИБИТОРОВ ДПП-4. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Персонализированное применение сахароснижающих препаратов ставит перед собой цель максимизировать пользу и минимизировать вред. GWAS и многие другие обширные исследования показали, насколько гетерогенны популяции даже с учетом этнической, расовой составляющей [107]. Большой интерес представляют однонуклеотидные полиморфизмы генов, отвечающих на фармакокинетику и фармакодинамику применяемых препаратов. Основываясь на полученных данных представляется возможным составление так называемых «фенотипов провала» и «фенотипов ответа».

Когортные исследования в некоторых популяциях показали, что полиморфный ген белка, ассоциированного с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1), связан с риском развития СД 2-го типа [108, 109]. При исследовании фармакогенетики глиптинов как класса сахароснижающих препаратов было показано, что именно у пациентов с аллелем риска СД2 наблюдается более выраженный терапевтический эффект [110]. Это объясняет полученные ранее данные о том, что чем выше изначальный уровень гликированного гемоглобина у пациента до начала применения иДПП-4, тем более выраженное снижение его наблюдается в процессе приема. Более того, индекс гликированного гемоглобина (ИГГ) до начала старта терапии глиптинами был предложен в качестве предиктора эффективности препарата [111]. При наивысшем ИГГ наблюдалось снижение HbA1c на 2,4% от исходного при применении вилдаглиптина

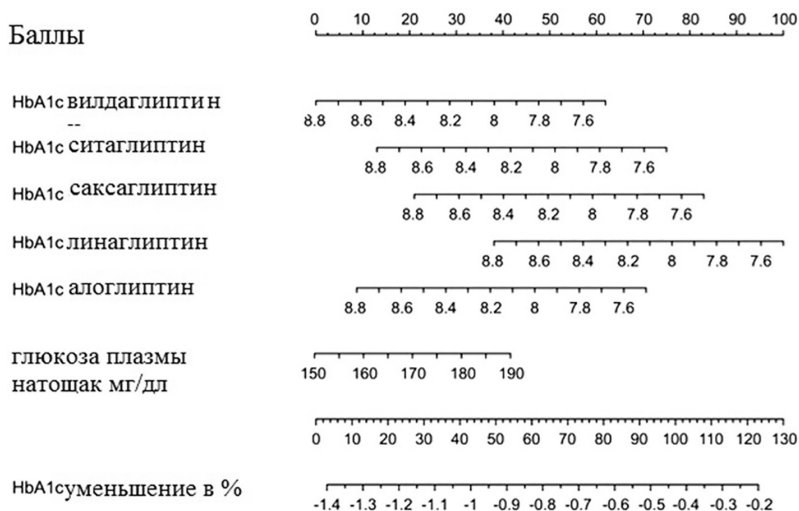


Рис. 8. Номограмма для расчета эффективности ИДПП-4 у пациента с СД 2-го типа (адаптировано из [112]).

(-1,4%, -1,2% и -2,2% для линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина соответственно) [112].

Например, по результатам мета-анализа 98 рандомизированных клинических исследований была создана номограмма для прогнозирования эффективности снижения гликированного гемоглобина при применении того или иного глиптина (рис. 8). Полученные данные не всегда совпадали с результатами отдельных исследований, однако, при использовании вилдаглиптина данные отдельных индивидуальных исследований оставались в пределах границ, рассчитанных по номограмме. При этом ценность номограммы при применении вилдаглиптина заключается в том, что ни возраст, ни пол, ни вес не вносят значительную поправку в расчеты [113].

ПОИСК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ГЛИПТИНОВ

Исследования GWAS были нацелены на исследование и получение ассоциаций генов:

- влияющих на фармакокинетику (биодоступность, метаболизм, выведение), под аббревиатурой ADME-гены (абсорбция, дистрибуция, метаболизм, элиминация);

- влияющих на фармакодинамику (ответственных за модификацию мишени для препарата, а также синергисты и антагонисты);
- ответственных за риск СД 2-го типа.

Выявлен полиморфизм гена ДПП-4 (rs147614497 (R623Q)), приводящий к уменьшению гидролизующей функции фермента [114]. Изученная в исследовании минорная аллель данного полиморфизма (rs147614497) не встречается в европейской популяции и имеет в целом очень низкую частоту встречаемости по миру (от 0,000008 до 0,0002). Исследователи считают, что у носителей минорного гена снижен уровень гидролиза вилдаглиптина, что, возможно, может приводить к более выраженному действию препарата, а также к проявлениям токсичности. В данном случае имеется еще более строгая привязка к этнической группе.

Усиленному печеночному метаболизму с образованием малоактивных продуктов подвергается один из препаратов — саксаглиптин, поэтому полиморфизм цитохрома CYP3A4/A5, приводящий к быстрой инактивации глиптина, может существенно повлиять на индивидуальный фармакологический ответ [115].

Сегодня индивидуальный подход становится все более распространен, в связи с этим развиваются новые научные направления, такие как фармакометабономика. Данное направление способствует принятию во внимание множества факторов, таких как полиморфизм генов, отягощенный анамнез, даже особенности микробиоты пациента, которые могут повлиять на эффективность, безопасность и приверженность к назначенной фармакотерапии [116]. В этом направлении уже сделаны первые шаги, чему поспособствовало развитие современных технологий. В результате сформировались так называемые метаболотипы, прогнозирующие эффективность и переносимость таких препаратов, как симвастатин, аспирин, сертралин [117].

Тем не менее, имеющиеся мета-анализы показывают, что различия в эффективности ингибиторов ДПП-4 не могут быть объяснены различием фармакокинетических параметров в зависимости от этнической принадлежности [118]. На данный момент практически нет четких данных о проведенных фармакогенетических исследованиях фармакокинетики глиптинов [Staiger H., 2015]. Таким образом, пристальное внимание будет уделено не фармакокинетическим, а фармакодинамическим особенностям глиптинов с позиции фармакогенетики.

ПОИСК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА МОДИФИКАЦИЮ ПЕРВИЧНОЙ МИШЕНИ ДЛЯ ГЛИПТИНОВ — ФЕРМЕНТ ДПП-4, И ВТОРИЧНОЙ МИШЕНИ — РЕЦЕПТОРОВ К ЭНДОГЕННЫМ ИНКРЕТИНАМ (ГПП-1 И ГИП)

Фермент ДПП-4 — неспецифическая протеаза, расщепляющая большой спектр ферментов. Ген, кодирующий фермент, расположен на хромосоме 2 локуса 2q24.3 и состоит из 26 экзонов, которые кодируют белок из 766 аминокислот [120]. Полиморфизмы гена определяют активность, экспрессию и общий уровень фермента, что, в свою очередь, модулирует инкретиновый ответ. Исследования направлены на поиск полиморфизмов гена, которые могут значимо повлиять на ДПП-4. У пациентов-носителей генотипа, который ответственен за более высокую активность, экспрессию и общий уровень ДПП-4, предположительно, будет ниже эффективность ингибиторов ДПП-4.

В последние годы с накоплением и формированием обширной базы данных по фармакогенетике [121] проводится наблюдение за индивидуальным ответом на фармакотерапию глиптинами. Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии генетического полиморфизма на эффективность ингибиторов ДПП-4 [122, 123].

Однако некоторые небольшие популяционные исследования не подтверждают предположения о связи полиморфизма гена g.-234 ОНП ДПП-4 с эффективностью ингибиторов ДПП-4 [124]. Вероятно, предложенные исследователями полиморфизмы не вносят свой вклад в формирование фармакологического ответа.

В одном из исследований, проведенных на жителях юго-восточной Германии, ОНП генов было выявлено, что носители минорного С-аллеля ОНП rs6741949 испытывают недостаточность секреции инсулина, сниженный уровень ГПП-1, что, по мнению исследователей, может быть ассоциировано с патологической активностью ДПП-4. Таким образом, именно определение этого полиморфизма, вероятно, позволит спрогнозировать индивидуальный ответ пациента на применение глиптинов [125]. Интересен тот факт, что помимо активности ДПП-4 упомянутый полиморфизм ответственен за развитие гиппокампа, умственные способности, старение [126].

Найдена ассоциация с недостаточной эффективностью глиптинов у носителей G-аллеля генотипа полиморфного гена, ответственного за повышенную активность химотрипсина (CTRB1/2) [127].

Также изучается полиморфизм генов, ответственных за модификацию вторичной мишени глиптинов — рецепторов к ГПП-1. Разумеется, эффективность агонистов ГПП-1 рецепторов — аналогов эндогенных

пептидов — будет непосредственно зависеть от полноценной функции соответствующих рецепторов. Как было ранее выявлено в многочисленных геномных исследованиях GWAS, GoDARTS, полиморфизм генов, ответственных за высокий риск СД 2-го типа (ОНП генов калиевых каналов, KCNQ1, TCF7L2, WFS1), находит свое отражение в полноценности инкретиновой системы, частью которой являются ГПП-1 и рецепторы к ним [128].

В то время как большинство исследователей уделяют внимание именно ассоциации фармакологического ответа на применение аналогов ГПП-1 и полиморфных генов-кандидатов повышенного риска СД 2-го типа, взаимодействию именно глиптинов (идППП-4) и определенных полиморфных генов уделено незаслуженно мало внимания, оно представлено единичными работами и требует дальнейшего уточнения [129–131].

Учитывая тот факт, что аналоги ГПП-1 и идППП-4 имеют одну точку приложения — инкретиновую систему организма, все же не следует экстраполировать ассоциации полиморфных генов и эффективности агонистов ГПП-1 рецепторов на эффективность глиптинов. Экзогенные инкретиномиметики являются аналогами эндогенного ГПП-1, в то время как идППП повышают уровни как эндогенного ГПП-1, так и ГИП. Так, например, ассоциации эффективности агонистов ГПП-1 рецепторов с полиморфным геном химотрипсина не было выявлено, однако при применении глиптина отмечена таковая. Вместе с тем определенный полиморфизм гена высокого риска СД 2-го типа (TCF7L2) ассоциирован как с ответом на терапию глиптинами, так и инкретиномиметиками [131].

ПОИСК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ СД 2-ГО ТИПА И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

Несмотря на то, что явление инкретинового ответа известно ученым уже с 1902 года, исследование и применение на практике инкретин-направленной терапии стало наиболее актуально в последние годы. Современные достижения позволяют определить ОНП генов, ответственных за активность и уровень ферментов, в том числе и ДПП-4. Нарушенный инкретиновый ответ у пациентов с СД 2-го типа связан, как было выявлено, с пониженным уровнем инкретинов (ГПП-1 и ГИП), но не с усиленным их распадом под действием ДПП-4. ГПП-1 — это инкретин, стимулирующий выброс инсулина в ответ на пищевую нагрузку глюкозой. Доказано, что именно снижение инкретинового ответа на нагрузку глюкозой лежит в основе патогенеза СД 2-го типа, а не избыток фермента ДПП-4, его разрушающего. В процессе длительной гипергликемии и нарастания инсулинорезистентности фермент ДПП-4 начинает накапливаться и разрушать и так небольшое количество ГПП-1, что, в свою

очередь, вносит определенный вклад в прогрессирование СД 2-го типа. Существуют также генетические вариации рецепторов к ГПП-1, отвечающие за нарушение секреции инсулина. Кроме самих рецепторов, открыты вариации генов калиевых каналов TCF7L2, генов KCNQ1 и вольфрамина 1 WFS1, вовлеченные в процесс уменьшения секреции инсулина и устранения подавления секреции глюкагона у пациентов с СД 2-го типа [132, 133].

Клинические исследования показали, что у пациентов с СД 2-го типа и уровнем HbA1c > 8,5% активность ДПП-4 достоверно выше, чем у больных с впервые выявленным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе. При плохом метаболическом контроле хроническая гипергликемия индуцирует достоверное повышение активности ДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа, что снижает уровень циркулирующего активного ГПП-1 и поддерживает постпрандиальную гипергликемию [134].

СД 2-го типа, этнос и генетика

Генетические различия между представительными выборками популяций в пространстве главных компонент или факторов в первом приближении всегда тождественны географической карте. Население России также не стало исключением. Российские популяции образуют несколько крупных групп: славяне, популяции Северного Кавказа, финно-угры Севера Европейской части и Волго-Уральского региона, популяции Южной Сибири и Средней Азии, народы Восточной Сибири и Северной Азии. Географическая структурированность генофонда также отражается на однонуклеотидных полиморфизмах. Таким образом, если риск развития многофакторной болезни строго ассоциирован с конкретным генетическим маркером во всех популяциях и его биологический эффект однонаправлен, то выраженность этого эффекта или степень риска во многом определяется этно- или популяционно-специфическими аспектами. Одно из главных направлений персонализированной медицины — индивидуализация лекарственной терапии. Индивидуальный ответ на лекарственный препарат, доза и режим применения определяются, по крайней мере частично, генетическими детерминантами. Использование маркеров может помочь в выборе клиницистом правильной стратегии лекарственной терапии. Исходя из этих принципов, фармакогенетика стремится выявить гены и их варианты, определяющие адекватность фармакотерапии и уменьшающие риск развития побочных эффектов.

Так, например, у афроамериканцев по сравнению с европеоидами отмечается низкая эффективность эналаприла, нитропруссиды натрия, пропранолола и атенолола при терапии гипертензии [135].

Вклад этнической принадлежности в особенности метаболизма, а значит, и в патогенез такого полигеномного, мультифакторного заболевания,

как СД2, трудно переоценить. В том числе это отражается и на полиморфных генах. Так, в китайской популяции частоты встречаемости ОНП гена ДПП-4 (s4664443, rs3788979, rs7608798 и rs1558957) отличается от таковой в других этносах и имеет различную ассоциацию с метаболическими показателями [136]. Представители азиатского этноса — носители аллелей — имеют лучший ответ на терапию инкретинами. В европейской популяции при проведении исследования *Übingen Family study for type-2 diabetes (TUF)* среди 1976 жителей юго-восточной Германии минорный С-аллель ОНП rs6741949 интрона 2 гена ДПП-4 ответственна за более высокую активность, экспрессию ДПП-4 у носителей, что приводит к снижению инкретинового ответа, избыточной массе тела и нарушенной секреции инсулина. Этническая детерминированность подтверждается и тем фактом, что данный аллель ОНП rs6741949 распространен среди азиатов в пределах 5%, в то время как этот показатель достигает 50% среди населения Латинской Америки, где, как известно по данным ВОЗ, уровень ожирения и СД 2-го типа в 3 раза превышает таковой у азиатской популяции [137].

Таким образом, пациенты — носители неблагоприятных аллелей ОНП гена ДПП-4, отвечающих за более высокую активность и повышенный уровень фермента, попадают в группу риска неэффективности терапии глиптинами. Следовательно, необходимо применение устойчивых к действию фермента экзогенных аналогов ГПП-1 или альтернативной схемы терапии. По данным базы ОНП частота С-аллеля rs6741949 среди европейцев составляет 0,262 [138]. Таким образом, четверть пациентов (25%) может находиться в группе риска неэффективности терапии глиптинами. Данный ОНП, вероятно, может быть предиктором эффективности инкретин-направленной терапии в России.

Для каждого этноса будет иметь значение определенный полиморфизм, прогнозирующий индивидуальный ответ на фармакотерапию глиптина ввиду различной распространенности генотипов полиморфных генов среди европейской, азиатской, латиноамериканской популяции.

Мета-анализ исследований, проведенных на различных этносах, с использованием глиптинов показал, что эффективность ингибиторов ДПП-4 в отношении тощаковой гликемии достигает наивысшего значения среди жителей Азии (Китай, Япония, Тайвань и Корея объединены в данную группу). При этом влияние на уровень постпрандиальной гликемии и массу тела сопоставимо с таковым у неазиатской группы пациентов [139].

Так, например, С-аллель ОНП полиморфного гена ДПП-4 rs6741949 распространена среди жителей Китая в среднем в 5% случаев. В то время как в Латинской Америке встречается в 50% случаев. Этот показатель коррелирует с частотой выявления ожирения среди латино-

американских жителей. По данным ВОЗ, в Китае — 11% населения, а в Латинской Америке — более 30% населения страдает ожирением [137].

Или, например, среди арабского населения распространен С-аллель ОНП ДПП-4 rs4664443, который определяет повышенный уровень фермента, что приводит к выраженной дислипидемии при СД 2-го типа. Данный аллель встречается значительно чаще именно в азиатской популяции, чем среди европейцев [140]. Среди малазийцев rs12617656, rs7633162 и в особенности rs4664443 ОНП гена ДПП-4 напрямую коррелировал с повышенным уровнем циркулирующего фермента [141].

В обширном исследовании, вобравшем в себя данные многих других, таких как GWAS, 1000 genomes, полиморфные гены, влияющие на риск СД 2-го типа у европейцев, были сгруппированы следующим образом: влияющие на секрецию и процессинг инсулина непосредственно (IGF2BP2, GIPR, C2CDC4A, GCK, GLIS3, TCF7L2, THADA, 561 DGKB, CDKAL1), влияющие на пострецепторный механизм действия инсулина (KLF14, PPARG, IRS1), связанные с массой тела (MC4R, CMIP, APOE, NRXN3), при этом полиморфный ген FTO выделен отдельно [142].

Изучению вклада в развитие СД 2-го типа подвергаются гены, играющие роль в развитии инсулинорезистентности (ADIPOR2, PPARG, ADAMTS9, GCKR, KLF14, IRS1, ADIPOQ), избытка массы тела и ожирения (FTO), снижения инкретинового ответа (TCF7L2, WFS1, KCNJ11, KCNQ1), понижения инсулиночувствительности (GCK, GCKR), дисфункции β -клетки поджелудочной железы (KCNJ11, HHEX, IGF2BP2, CDC123, CDKAL1, TSPAN8 и десятки других). Полиморфизм генов, ответственных за повышенный риск СД 2-го типа, на данный момент определил более 70 генов-кандидатов, способствующих развитию СД 2-го типа [143]. Это полиморфные гены, ответственные за неадекватную секрецию инсулина, нарушенные фазы инкретинового ответа, а также инсулинорезистентность, избыточную массу тела и многие другие факторы, способствующие манифестации диабета [144].

Так, по данным многочисленных мета-анализов и различных моделей ассоциации одним из наиболее мощных предикторов развития СД 2-го типа является полиморфный ген TCF7L2 (rs4506565). Ассоциация СД 2-го типа с ним подтверждается в каждой работе [145].

- Полиморфный ген TCF7L2 (rs4506565) определяет глюкозозависимую секрецию инсулина, а также влияет на созревание β -клеток поджелудочной железы.

- Полиморфный ген KCNJ11 (rs5219) ассоциирован с нарушениями функционирования канала — канал не закрывается в присутствии АТФ, глюкозы, мембрана остается поляризованной и секреции инсулина не происходит [146].

- Полиморфный ген KCNQ1 (rs2237892 rs231362 rs2237897) связан с тем же процессом, что и KCNJ11 [147].

- Полиморфный ген ABCC8 (полиморфный локус S1369A) ответственен за отягощенную наследственность СД 2-го типа [148].

- Полиморфный ген PPARG (rs18012824) — член семейства ядерных рецепторов гормонов и важен для регуляции функции и дифференцировки жировых клеток [149].

- Полиморфный ген CDKAL1 (rs7754840) ответственен за сниженную чувствительность калиевых каналов к уровню глюкозы, что приводит к нарушению первой фазы секреции инсулина [150].

- Полиморфный ген вольфрамина WFS1 (rs1801214) ответственен за нарушенный гомеостаз кальция, что приводит к патологиям секреции инсулина путем экзоцитоза [151].

- Полиморфный ген HHEX (hematopoietically expressed homeobox) ответственен за нарушенную чувствительность к инсулину и его базальную секрецию [152].

- Полиморфный ген белка Z SLC30A8 (rs13266634), переносящего цинк, ответственен за нарушение депонирования и секреции инсулина β -клетками [153].

- Полиморфный ген CAPN10 (rs2975760) ответственен за апоптоз β -клеток [154].

- Полиморфный ген IRS ответственен за функционирование инсулинового рецептора 1.

Также проводят тщательное изучение ассоциаций с полиморфными генами HNF1A, GCK, PC-1/ENPPI, PTPN, LMNA и многими другими [155].

- Полиморфный ген FTO (87653T>A) ответственен за накопление жира и увеличенное потребление калорий через модификацию центров голода и насыщения в гипоталамусе [156].

Исследования показали, что полиморфный маркер rs5219 гена потенциалзависимых калиевых каналов по данным одних исследований ассоциирован с СД 2-го типа как для популяции Китая, так и для общей популяции, но не для этносов в Индии [157].

Принимая во внимание получаемые противоречивые данные, можно сделать вывод о необходимости именно национального персонализированного подхода к поиску как маркеров факторов риска СД 2-го типа, так и эффективности назначаемой фармакотерапии.

Так, например, недавно проведено исследование 96 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных как в различных популяциях, так и на глобальном уровне, с развитием СД 2-го типа, избытка массы тела и ожирения, с нарушениями углеводного и липидного

обмена, отображенных на основании проведенного анализа результатов, опубликованных генетических исследований. Данная группа однонуклеотидных полиморфизмов зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (патент № 2014620078 от 13.01.2014). Статистически значимых различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров общепризнанных генов-кандидатов повышенного риска СД 2-го типа PPARG (rs1801282), TC F7L2 (rs7903146, rs12255372), SLC30A8 (rs13266634), HHEX (rs1111875, rs5015480), CDKAL 1 (rs7754840), CDKN 2A (rs10811661), HN F1B (rs757210, rs4430796), TSPAN 8 (rs7961581), ADAMTS 9 (rs4607103), NOTCH 2 (rs10923931), CDC 123 (rs12779790), THADA (rs7578597), JAZ F1 (rs864745), KCNQ 1 (rs2237892, rs231262), RBMS 1 (rs7593730), MTNR 1B (rs10830963, rs1387153), ADCY 5 (rs11708067), PROX 1 (rs340874), GCK (rs4607517, rs1799884), GCKR (rs780094), DGKB (rs2191349), HN F1A (rs7957197), HMGA 2 (rs1531343), BCL 11A (rs243021), ZBED 3 (rs4457053), KL F14 (rs972283), TP 53INP 1 (rs896854), CENTD 2 (rs1552224), PRC 1 (rs8042680), FHIT (rs76124633), DGKB (rs10244051), MAEA (rs6815464), GLIS 3 (rs7041847), FITM 2 (rs6017317), PSMD 6 (rs831571), ZFAND 3 (rs9470794), PEPD (rs3786897), BCL 2 (rs12454712), FOLH 1 (rs16906158), GIPR (rs11671664), SLC 2A2 (rs11920090), G6PC 2 (rs560887), GLIS 3 (rs7034200), ADRA 2A (rs10885122), CRY 2 (rs11605924), MADD (rs7944584), FADS 1 (rs174550), IG F1 (rs35767), C2CD 4B (rs11071657), HK 1 (rs16926246), FN3K (rs1046896), HFE (rs1800562), ANK 1 (rs4737009), G6PC 2 (rs552976), ADIPOR 2 (rs11061971, rs16928751), ADIPOQ (rs2241766, rs1501299), CDKAL 1 (rs7756992, rs10946398), CELSR 2 (rs646776), ABO (rs579459), CYP 17A1 (rs12413409), ZNF259 (rs964184), LDLR (rs1122608, rs2228671), FTO (rs1558902), TMEM 18 (rs2867125), GNPDA (rs10938397) в группах пациентов с СД 2-го типа и здоровых испытуемых не было выявлено.

При этом в русской популяции установлены ассоциации с СД 2-го типа полиморфных маркеров rs2943641 и rs2943634 гена субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS1), rs8050136 и rs11642841 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (FTO), rs571312 гена рецептора меланокортина-4 (MC4R), rs1470579 гена белка 2, связывающего ИФР-2 (IGF2BP2), rs163184 ($p = 0,03$) гена, кодирующего субъединицу 1 потенциалзависимого K^+ -канала KQT-семейства (KCNQ1), rs11924032 гена, кодирующего внутриклеточный транспортер глюкозы 2-го типа (SLC2A2), rs11634397 гена цинкового пальца, ан 1-го типа домена белка 6 (ZFAND6), rs17172432 гена, C2 кальций-зависимого домена, содержащего 4C (C2CD4A) [с. 54–55 [158]]. В казахской популяции исследование показало сильную ассоциацию полиморфных генов SLC30A8 (rs13266634), TSPAN8/LGR5 (rs7961581), FABP2

(rs1799883) FTO (rs3751812, rs8050136, rs9939609) с повышенным риском СД 2-го типа [159]. Гликированный гемоглобин признан самым достоверным и надежным тестовым показателем компенсации углеводного обмена. Данный показатель отражает стойкую гипергликемию, которая приводит к необратимому гликированию гемоглобина. Уровень гликированного гемоглобина используется как для выявления СД 2-го типа, оценки эффективности терапии, так и для прогнозирования течения болезни и развития осложнений [160]. Тем не менее, даже такой универсальный показатель имеет некоторую гетерогенность среди различных этносов. Так, принятый уровень для европейской популяции не может быть достоверным для пациентов с азиатскими и африканскими корнями. Гемоглобин в эритроцитах пациентов с СД 2-го типа данных этносов гликируется не пропорционально уровню гликемии и также велика вероятность наличия дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (ОНП rs1050828 гена фермента), которая, в свою очередь, приводит к гемолитической анемии и более низкому уровню как негликированного, так и гликированного гемоглобина. Следовательно, диагноз СД 2-го типа на основании полученного уровня гликированного гемоглобина у данной категории пациентов может быть поставлен несвоевременно, а также неверно оценена эффективность сахароснижающей терапии [161]. Ввиду того, что определенные мутации предрасполагают к развитию нарушений, способствующих формированию СД 2-го типа, предположено, что эти полиморфные локусы могут быть предикторами эффективности или резистентности к фармакотерапии. Так, например, уже упомянутые полиморфизмы CAPN10 и PPARG2 связаны с низкой эффективностью глитазонов [162]. В арабской популяции носители СС-генотипа полиморфного гена KCNJ11 rs2285676 более подвержены терапии ингибиторами ДПП-4 [163]. В европейской популяции у носителей рецессивных аллелей TCF7L2 rs7903146 C>T и CTRB1/2 rs7202877 T>G (химотрипсин) отмечалась недостаточная эффективность при терапии глиптинами: достоверно меньшее снижение уровня гликированного гемоглобина [164].

Вторичные мишени глиптинов — рецепторы к эндогенным инкретинам — ГПП-1 и ГИП. Полиморфные модификации их генов также, вероятно, вносят свой вклад в формирование фармакологического ответа. Выявлено, что ОНП гена ГПП-1 rs6923761 (Gly168Ser) отрицательно коррелирует с эффективностью применяемых ингибиторов ДПП-4 [165], что, по-видимому, свидетельствует о неполноценности самого рецептора. При этом способность препарата повышать уровень эндогенных инкретинотропов сохранена. Следовательно, такой группе пациентов не следует выбирать инкретин-направленную терапию ввиду генетически детерминированной неполноценности рецепторов.

Однако для ОНП rs10423928 гена рецепторов к ГИП исследователями не было выявлено корреляции с эффективностью препаратов [165]. Возможно, это объясняется редкой частотой встречаемости носителей минорного А-аллеля. По данным общей базы GWAS [166] генотип с минорным аллелем в европейской популяции встречается довольно редко — примерно в 5% случаев.

Однако в другом исследовании, проведенном в Швеции, где наблюдается очень высокий риск СД2, выявлена ассоциация ОНП гена рецептора ГИП rs10423928 (А-аллель) со сниженным инкретиновым ответом, а также более высоким ИМТ и риском диабета [167].

Инкретин-опосредованный механизм защиты β -клеток напрямую зависит от уровня ГИП, что, в свою очередь, способствует ограничению прогрессирования СД 2-го типа. Полиморфизм гена ASK1 rs9376211 ответственен за сниженный эффект ГИП-зависимого ограничения апоптоза, что приводит к резистентности терапии иДПП-4.

Среди населения острова Тайвань выявлена ассоциация между полиморфизмом гена PRKD1 rs57803087, располагающимся в области интрона, и эффективностью иДПП-4. PRKD1 — киназа, ответственна за передачу сигнала с мембранных рецепторов, транскрипцию генов, окислительный стресс, а также, вероятно, за вторую фазу глюкозозависимой секреции инсулина [168].

С другой стороны, исследователями было отмечено, что у носителей риск-аллеля ОНП гена CDKAL1 (rs7756992 и rs7756992), ответственного за нарушенную первую фазу стимулированной глюкозой секреции инсулина, наблюдался более выраженный фармакологический ответ на терапию ингибиторами ДПП-4 [169]. Достоверно определить механизм лучшего фармакологического ответа у пациентов со сниженной чувствительностью калиевых каналов к изменению уровня АТФ на данный момент невозможно. Вероятно, глиптины модифицируют кальциевую чувствительность через повышение уровня инкретинов.

У носителей минорного аллеля А-гена рецептора к эндогенному ГПП-1 (rs3765467) отмечается более выраженный фармакологический ответ при применении глиптинов, что связано с большим инсулинотропным эффектом при воздействии инкретинов на соответствующий модифицированный рецептор [170] (встречается в азиатской популяции примерно в 36% случаев и может служить предиктором эффективности до ее начала именно у пациентов данного этноса (по данным HarMap, обозначена как Т-аллель с частотой 0,365)). В Центрально-европейской популяции частота составляет 0,009, то есть менее 1% популяции являются носителями, в то время как на глобальном уровне частота составляет 0,038, то есть 3,8% по всему миру [171].

Таким образом, данный полиморфизм имеет строго этническую привязанность для прогнозирования эффективности терапии глиптинами [172].

Существует проблема ускользания от сахароснижающего эффекта подобранных с учетом сопутствующих заболеваний и плеiotропных эффектов препаратов. Каждые несколько лет возрастает необходимость в многокомпонентной пероральной сахароснижающей терапии и даже переход на инсулинотерапию при неэффективном контроле заболевания [173–175]. Постепенное снижение эффективности и неуклонное прогрессирование гипергликемии привели к поиску различных путей регулирования углеводного обмена, следовательно, к новым фармакологическим группам препаратов с отличными друг от друга механизмами реализации эффекта. Также пересмотру и коррекции подвергаются и рекомендации специалистов, алгоритмы помощи пациентам с учетом новых технологий и лекарственных средств [176]. Так, при изучении современной мировой направленности сахароснижающей терапии можно отметить все более раннюю комбинированную стартовую фармакотерапию, снижение интереса к глитазонам и ПСМ одновременно с ростом популярности аналогов ГПП-1 и иДПП-4 [177]. Возможно, феномен ускользания от действия препаратов может быть генетически детерминирован. Поиск путей преодоления фармакорезистентности — это одна из задач персонализированной фармакотерапии, которая может быть решена с помощью фармакогенетики.

Выводы

1. Фармакогенетические различия в эффективности при фармакотерапии такого мультифакторного полигенного заболевания, как СД 2-го типа, зарегистрированы и являются достоверными.

2. На эффективность могут влиять полиморфизм генов первичных и вторичных мишеней глиптинов (ДПП-4 и ГПП-1), генов-кандидатов повышенного риска СД 2-го типа, ответственных за сниженный инкретиновый ответ, а также множество других полиморфных генов, которые вовлечены в формирование патологического процесса и прогрессирования заболевания.

3. Клиническое значение имеет этническая принадлежность пациента, так как частота полиморфных генов имеет различную частоту и значимость среди представителей различных этносов.

4. Необходимо проводить дальнейшие исследования и выявлять клиническую значимость маркеров эффективности с учетом этнической принадлежности.

Необходим поиск путей преодоления фармакорезистентности на основании фармакогенетических особенностей действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atlas IDF. 7th ed. 2015 – [Электронный ресурс] – режим доступа: www.dmhthai.org/sites/default/files/idf_atlas_2015_uk_0.pdf.
2. Atlas IDF. 8th ed. 2017 – [Электронный ресурс] – режим доступа – <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
3. De Fronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009. № 58. P. 773–795.
4. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell–Centric Classification Schema / Stanley S. Schwartz [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – № 39. – P. 179–186 | doi: 10.2337/dc15-1585.
5. Abstracts of 53rd EASD Annual Meeting Glycaemic control in 14,005 patients with type 2 diabetes initiating second-line therapy in 36 countries: the DISCOVER study / Ji L. [et al.] // [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4294/presentation/530>].
6. Bayliss, W.M. The mechanism of pancreatic secretion. / W.M. Bayliss, E. H. Starling // *J. Physiol.* – 1902. – № 28 (5). – P. 325–353.
7. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов / Ю.А. Сорокина [и др.] // *СТМ*. – 2014. – № 3. – С. 85–89.
8. Демидова, Т.Ю. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2 / Т.Ю. Демидова, С.Г. Куленок, П.А. Гасанзаде // *Consilium Medicum*. – 2017. – № 19 (4). – С. 23–28.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 112 с.
10. Esposito, K. When metformin fails in type 2 diabetes mellitus. / K. Esposito, G. Bellastella, D. Giugliano // *Arch Intern Med*. – 2011. – № 171 (4). – P. 365–366.
11. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I.I. Dedov [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2016. – № 115. – P. 90–95.
12. Changes in Characteristics and Treatment Patterns of Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in a Large United States Integrated Health System between 2008 and 2013 / K.M. Pantalone [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. – 2016. – № 9. – P. 23–30.
13. Kim, N.H. The Nonglycemic Actions of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors / N.H. Kim, T. Yu, D.H. Lee // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2014, Article ID 368703. – [Электронный ресурс]. – режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/368703>].

14. Deacon, C.F. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas / C.F. Deacon, H.E. Lebovitz // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2016. – № 18. – P. 333–347.

15. Advances in understanding the expression and function of dipeptidyl peptidase 8 and 9 / H. Zhang [et al.] // *Molecular Cancer Research*. – 2013. – Vol. 11. – № 12. – P. 1487–1496.

16. Hypoxia-inducible factor-1 target genes as indicators of tumor vessel response to vascular endothelial growth factor inhibition / D.T. Dang [et al.] // *Cancer Research*. – 2008. – Vol. 68. – № 6. – P. 1872–1880.

17. Regulation of CD26/DPPIV gene expression by interferons and retinoic acid in tumor B cells / B. Bauvois [et al.] // *Oncogene*. – 2000. – Vol. 19. – № 2. – P. 265–272.

18. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions / L. Pala [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2010. – № 27 (10). – P. 691–695.

19. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus / S.A. Lee [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 98. – № 6. – P. 2553–2561.

20. Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptor / Y. Ishibashi [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – Vol. 12. – № 1 (125). – 9 p.

21. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome / D. Lamers [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – № 7. – P. 1917–1925.

22. Lower dipeptidyl peptidase-4 following exercise training plus weight loss is related to increased insulin sensitivity in adults with metabolic syndrome / S.K. Malin [et al.] // *Peptides*. 2013. – Vol. 47. – № 1. – P. 142–147.

23. Gorrell M.D. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes / M.D. Gorrell, V. Gysbers, G.W. McCaughan // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 54. – № 3. – P. 249–264.

24. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs / F.M. Keane [et al.] // *FEBS Open Bio*. – 2014. – Vol. 4. – P. 43–54.

25. Abe, K. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition / K. Abe, L. Kuo, Z. Zukowska // *Experimental Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 235. – № 10. – P. 1179–1184.

26. Pedragosa-Badia, X. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity / X. Pedragosa-Badia, J. Stichel, A.G. Beck-Sickinger // *Frontiers in Endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – № 5. – P. 1–3.

27. Shi, Y.C. Central and peripheral mechanisms of the NPY system in the regulation of bone and adipose tissue / Y.C. Shi, P.A. Baldock. // *Bone*. – 2012. – № 50 (2). – P. 430–436. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.001.
28. NPY signalling in early osteoblasts controls glucose homeostasis / N.J. Lee [et al.] // *Molecular metabolism*. – 2015. – № 4. – P. 164–174.
29. Lewellis, S.W. Attractive guidance: how the chemokine SDF1/CXCL12 guides different cells to different locations / S.W. Lewellis, H. Knaut // *Semin Cell Dev Biol*. – 2012. – T. 23. – № 3. – C. 333–340. – doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.009.
30. Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1 / Burger J.A. [et al.] // *Blood*. – 2000. – T. 96. – Vol. 8. – P. 2655–2663.
31. Fadini, G.P. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1 / G.P. Fadini, A. Avogaro // *Vascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 55. – № 1–3. – P. 10–16.
32. Dipeptidyl peptidases in atherosclerosis: expression and role in macrophage differentiation, activation and apoptosis / V. Matheeußen [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2013. – Vol. 108. – № 3 (350).
33. Yoon, J.S. Understanding the cardiovascular effects of incretin / J.S. Yoon, H.W. Lee // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2011. – Vol. 35. – № 5. – P. 437–443.
34. CD26 regulates p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of integrin β 1, adhesion to extracellular matrix, and tumorigenicity of T-anaplastic large cell lymphoma Karpas / Sato T. [et al.] // *Cancer Res*. – 2005. – № 65 (15). – P. 6950–6956.
35. Effects of telmisartan and linagliptin when used in combination on blood pressure and oxidative stress in rats with 2-kidney-1-clip hypertension / L. Chaykovska [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – № 11. – P. 2290–2298.
36. Itou, M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease / M. Itou, T. Kawaguchi, E. Taniguchi // *World J Gastroenterol*. – 2013. – № 19 (15). – P. 2298–2306.
37. Cameron-Vendrig, A. Antiatherothrombotic effects of dipeptidyl peptidase inhibitors / A. Cameron-Vendrig, D. Mundil, M. Husain // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2014. – Vol. 16. – № 5. – P. 408.
38. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial to mesenchymal transition in a therapeutic regimen / K. Kanasaki [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63. – № 6. P. 2120–2031.
39. Monami, M. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta analysis of randomized clinical trials / M. Monami, B. Ahrén,

I. Dicembrini, E. Mannucci // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 112–120.

40. Wu, S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants / S. Wu, I. Hopper, M. Skiba, H. Krum // *Cardiovasc Ther*. – 2014. – № 32 (4). – P. 147–158.

41. Barchetta, I. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? / I. Barchetta, F.A. Cimini, D. Bloise, M.G. Cavallo // *Acta Diabetol*. – 2016. – № 53 (5). – P. 839–844.

42. Корбут, А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты / А.И. Корбут, В.В. Климонтов // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. 53–63.

43. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance / M. Itou [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. – № 23. – P. 244–251.

44. Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes / K. Rufinatscha [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. – Apr 1. № 485 (2). – P. 366–371. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.07.

45. Mentlein, R. Dipeptidyl peptidase IV inhibits the polymerization of fibrin monomers / R. Mentlein, E. Heymann // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1982. – Vol. 217. – № 2. – P. 748–750.

46. Loss of DPP4 activity is related to a prothrombogenic status of endothelial cells: implications for the coronary microvasculature of myocardial infarction patients / P.A. J. Krijnen [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2012. – Vol. 107. – № 1 (233).

47. Vander-heyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vander-heyden, J. Bartunek, M. Goethals // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – № 6. – P. 261–268.

48. Dipeptidyl-Peptidase IV Converts Intact B-Type Natriuretic Peptide into Its des-SerPro Form / Brandt I. [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Jan. – № 52 (1). – P. 82–87; doi: 10.1373/clinchem.2005.057638.

49. Мкртумян, А.М., Егшатын Л.В. Влияние сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование / А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2017. – № 3 (39). – С. 40–46.

50. Iwamoto, T. Emerging evidence of insulin-like growth factor 2 as a memory enhancer: a unique animal model of cognitive dysfunction with impaired adult neurogenesis / T. Iwamoto, Y. Ouchi // *Rev Neurosci*. – 2014. – № 25 (4). – P. 559–74. doi: 10.1515/revneuro-2014-0010.

51. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study / E. M. C. Schrijvers [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – № 22. – P. 1982–1987.

52. Lee, Y.-S. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control / Y.-S. Lee, H.-S. Jun // *Mediat. of Inflamm.* – 2016. – P. 11. – Art ID 3094642.
53. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats / H. Pintana [et al.] // *J Endocrinol.* – 2013. – № 218 (1). – P. 1–11.
54. Gault, V.A. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline / V.A. Gault, R. Lennox, P.R. Flatt // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – Apr. – № 17 (4). – P. 403–13.
55. Kamble, M. Neurobehavioral effects of liraglutide and sitagliptin in experimental models / M. Kamble, R. Gupta, H.S. Rehan, L.K. Gupta // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Mar 5. – № 774. – P. 64–70.
56. Liraglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage / J. Hou [et al.] // *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* – 2012. – № 32 (12). – P. 2201–2210. doi: 10.1038/jcbfm.2012.133.
57. Bullous Pemphigoid Associated with the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin in a Patient with Liver Cirrhosis Complicated with Rapidly Progressive Hepatocellular Carcinoma // M. Harada [et al.] – doi: 10.2169/internalmedicine.8703-16 *Intern Med* 56: 2471–2474, 2017.
58. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization / I. García-Díez [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2018. – Jul. – № 57 (7). – P. 810–816. doi: 10.1111/ijd.14005.
59. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: It is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors / A. Gravani [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Mar 23. doi: 10.1111/jdv.14957.
60. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database / M. García [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2016. – Jun. – № 41 (3). – P. 368–370. doi: 10.1111/jcpt.12397.
61. Gliptin Accountability in Mucous Membrane Pemphigoid Induction in 24 Out of 313 Patients / O. Gaudin [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – 1030 p. doi: 10.3389/fimmu.2018.01030.
62. Григорьев, Д.В. Буллезный пемфигиоид левера / Д.В. Григорьев // *РМЖ.* – 2014. – Т. 22. – № 8. – С. 598–604.
63. Ip, W. Glycemic Control in the Treatment of Psoriasis / W. Ip, M.G. Kirchhof // *Dermatology.* – 2017. – № 233 (1). – P. 23–29. doi: 10.1159/000472149.
64. Nagai, H. Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases / H. Nagai,

S. Fujiwara, Y. Takahashi, C. Nishigori // J Dermatol. – 2015. – Nov. – № 42 (11). – P. 1094–7. doi: 10.1111/1346-8138.12955.

65. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and narrow-band ultraviolet-B light in psoriasis (DINUP): study protocol for a randomised controlled trial / M. Lynch [et al.] // Trials. – 2016. – Jan 15. – № 17. – P. 29. doi: 10.1186/s13063-016-1157-z.

66. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study / S.C. Kim [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015. – Nov. – № 74 (11). – P. 1968–75. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205216.

67. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases / B. Finan [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2016. – May. – Vol. 22. – № 5.

68. Ali, M.A. Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug / M.A. Ali, H.S. El-Abhar, M.A. Kamel, A.S. Attia // PLoS ONE. – 2015. – № 10 (8):e0134648. doi: 10.1371/journal.pone.0134648.

69. The Role of Pancreatic Preproglucagon in Glucose Homeostasis in Mice / A.P. Chambers [et al.] // Cell Metab. – 2017. – № 62. – P. 2380–2385.

70. Habener J.F. Pancreas and Not Gut Mediates the GLP-1-Induced Glucoincretin Effect / J.F. Habener, V. Stanojevic // Cell Metab. – 2017. – № 25. – P. 757–758.

71. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stimulation in rats / T. Miyoshi [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2014. – Vol. 13. – P. 43. – Article ID 10.1186/1475-2840-13-43.

72. Effect of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats / S. Lim [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 4. – Article ID e35007.

73. Anagliptin a DPP-4inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice / N. Ervinna [et al.] // Endocrinology. – 2013. – Vol. 154. – № 3. – P. 1260–1270.

74. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats / R.P. Mason [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2012. – Vol. 60. – № 5. – P. 467–473.

75. Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes/ C. Ott [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2014. – № 13. – P. 19.

76. Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction

with mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptor / Y. Ishibashi [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2013. – Vol. 12. – № 1 (125). – 9 p.

77. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice / J. Hsieh [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – № 3. – P. 552–561.

78. The effect of DPP-4 inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes / E.Y. Choe [et al.] // Diabetes and Metabolism Journal. – 2014. – Vol. 38. – № 3. – P. 211–219.

79. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? / I. Barchetta [et al.] // Acta Diabetol. – 2016. – Oct. – № 53 (5). – P. 839–44. doi: 10.1007/s00592-016-0882-9.

80. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats / L. Glorie [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2014. – Sep 1. – № 307 (5). – P. 447–55.

81. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice / T. Rieg [et al.] // The American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2012. – Vol. 303. – № 7. – P. 963–971.

82. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-tomesenchymal transition in a therapeutic regimen / K. Kanasaki [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – № 6. – P. 2120–2031.

83. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity / M. Kern [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 6. – Art. ID e38744.

84. Gliptin therapy reduces hepatic and myocardial fat in type 2 diabetic patients/ L. Kosi-Trebotic [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2017. – № 47 (11). – P. 829–838.

85. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action / A. Makdissi [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97. – № 9. – P. 3333–41.

86. Zhong, J. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease / J. Zhong, X. Rao, S. Rajagopalan // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 226. – № 2. – P. 305–314.

87. Cameron-Vendrig, A. Antiatherothrombotic effects of dipeptidyl peptidase inhibitors / A. Cameron-Vendrig, D. Mundil, M. Husain // Curr Atheroscler Rep. – 2014. – May. – № 16 (5). – 408 p.

88. Hematopoietic stimulation by a dipeptidyl peptidase inhibitor reveals a novel regulatory mechanism and therapeutic treatment for blood cell deficiencies / B. Jones [et al.] // Blood. – 2003. – Sep. 1. – № 102 (5). – 1641–8. Epub 2003 May 8.

89. Broxmeyer, H.E. Counteracting the enzymatic activity of dipeptidylpeptidase 4 for potential therapeutic advantage, with an emphasis on cord blood transplantation / H.E. Broxmeyer // *Korean J Intern Med.* – 2013. – Nov. – № 28 (6). – P. 639–645. doi: 10.3904/kjim.2013.28.6.639.

90. Hindbrain DPP-IV inhibition improves glycemic control and promotes negative energy balance / E.G. Mietlicki-Baase [et al.] // *Physiol Behav.* – 2017. – May 1. – № 173. – P. 9–14. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.01.038.

91. Parkinson's Disease, Diabetes and Cognitive Impairment / M.R. Ashraghi [et al.] // *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* – 2016. – № 10 (1). – P. 11–21.

92. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus / J.I. Barros [et al.] // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2014. – Jun. – № 58 (4). – P. 369–76.

93. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited / B.F. Burkey [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2008. – Nov. – № 10 (11). – P. 1057–61.

94. Hormonal and metabolic effects of morning or evening dosing of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes / Y.L. He [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2010. – Jul. – № 70 (1) – P. 34–42.

95. Chen, X.W. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus / X.W. Chen [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2015. – Oct. – № 42 (10). – P. 999–1024.

96. Fuchs, H. Excretion of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in rats is primarily by biliary excretion and P-gp-mediated efflux / H. Fuchs, F. Runge, H.D. Held // *Eur J Pharm Sci.* – 2012. – Apr 11. – № 45 (5). – P. 533–8.

97. Якушева, Е.Н. Влияние комбинации вилдаглиптина и гликвидона на функциональную активность и экспрессию гликопротеина-P на фоне нормы и при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете 2-го типа / Е.Н. Якушева, Д.С. Титов, А.А. Никифоров // *Росс. медико-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова.* – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 53–66.

98. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000771/WC500020330.pdf.

99. Кулес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004.

100. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus / X.W. Chen [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2015. – № 42. – P. 999–1024.

101. May, M. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs / M. May, C. Schindler // *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 7 (2). – P. 69–83.

102. Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans / H. He [et al.] // *Drug metabolism and disposition.* – 2009. – № 37. – P. 536–544.

103. Davis, T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment / T.M. Davis // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – № 16. – P. 891–899.

104. Marney, A. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans / A. Marney, S. Kunchakarra, L. Byrne, N.J. Brown // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – № 4. – P. 728–733.

105. Devin, J.K. Substance p increases sympathetic activity during combined Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibition / J.K. Devin // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63. – № 5. – P. 951–957.

106. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects / S.P. Ayalasomayajula [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2007. – № 23 (12). – P. 2913–20.

107. Scheen, A.J. Precision medicine: The future in diabetes care? / A.J. Scheen // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. Jul. – № 117. – P. 12–21. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.033.

108. Takeuchi, F. Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population / F. Takeuchi, M. Serizawa, K. Yamamoto // *Diabetes.* – 2009. – № 58. – P. 1690–9. doi: 10.2337/db08-1494 PMID: 19401414.

109. Type 2 diabetes susceptibility loci in the Ashkenazi Jewish population / M. Bronstein [et al.] // *Hum Genet.* – 2008. – Aug. – № 124 (1). – P. 101–4. doi: 10.1007/s00439-008-0520-x. Epub 2008 May 31.

110. A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes Is Associated with Drug Response to a DPP-4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan / U.N. Osada [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – May 3. – № 11 (5): e0154821. doi: 10.1371/journal.pone.0154821. eCollection 2016.

111. Discovery of DiPeptidyl Peptidase-4 Gene Variants and the Associations with Efficacy of Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes-A Pilot Study / O. Kwon [et al.] // *J Diabetes Metab.* – 2013. – S13:006. doi: 10.4172/2155-6156.S13-006.

112. Hemoglobin glycation index as a useful predictor of therapeutic responses to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes /

Y.W. Chen [et al.] // PLoS One. – 2017. – Feb 9. – № 12 (2):e0171753. doi: 10.1371/journal.pone.0171753. eCollection 2017.

113. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients / K. Esposito [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Feb 16. – № 5 (2):e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.

114. Dipeptidyl peptidase-4 greatly contributes to the hydrolysis of vildagliptin in human liver / M. Asakura [et al.] // Drug Metab Dispos. – 2015. – № 43. – P. 477–84. doi: 10.1124/dmd.114.062331.

115. Filippatos, T.D. The pharmacokinetic considerations and adverse effects of DPP-4 inhibitors [corrected] / T.D. Filippatos, V.G. Athyros, M.S. Elisaf // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2014. – № 10. – P. 787–812. doi: 10.1517/17425255.2014.907274.

116. Everett, J.R. Pharmacometabonomics in humans: A new tool for personalized medicine / J.R. Everett // Pharmacogenomics. – 2015. – № 16. – P. 737–754.

117. Bingbing, Li. Novel Applications of Metabolomics in Personalized Medicine: A Mini-Review / Li Bingbing, He Xuyun, Jia Wei, Li Houkai // Molecules. – 2017. – № 22. – 1173 p. doi: 10.3390/molecules22071173.

118. Tkáč, I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic treatment / I. Tkáč // Vnitr Lek. – 2016. – Mar. – № 62 (3). – P. 186–188.

119. Pharmacogenetics: Implications for Modern Type 2 Diabetes Therapy / Staiger H. [et al.] // Rev Diabet Stud. – 2015. – № 12 (3–4). – P. 363–376. doi: 10.1900/RDS.2015.12.363.

120. Demidova, T.Yu. Efficacy and safety of the DPP-4 inhibitor saxagliptin in the treatment of type 2 diabetes / T.Yu. Demidova, I.N. Drozdova // Therapy. – 2015. – № 4. – P. 12–23.

121. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process / K.E. Caudle [et al.] // Curr Drug Metab. – 2014. – № 15 (2). – P. 209–217.

122. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials / M. Monami [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2011. – № 27 (4). – P. 362–372.

123. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea / Y. Aso [et al.] // Transl Res. – 2012. – № 159 (1). – P. 25–31.

124. Discovery of DiPeptidyl Peptidase-4 Gene Variants and the Associations with Efficacy of Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes –

A Pilot Study / O. Kwon [et al.] // J Diabetes Metab. – 2013. – S13:006. doi: 10.4172/2155-6156.S13-006.

125. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome / D. Lamers [et al.] // Diabetes. – 2011. – № 60 (7). – P. 1917–1925.

126. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume / J.C. Bis [et al.] // Nat Genet. – 2012. – № 44 (5). – P. 545–51.

127. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway / L.M. Hart [et al.] // Diabetes. – 2013. – № 62 (9). – P. 3275–3281.

128. Dawed, A. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents / A. Dawed, K. Zhou, E. Pearson // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2016. – Vol. 9. – P. 17–29. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S84854>.

129. Yang, P. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes mellitus Int / P. Yang, V.O. Heredia, D.M. Beltramo, N.S. Soria // J Diabetes Dev Ctries. – 2016. – № 36. – 508 p. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0517-2>.

130. van Leeuwen N., L.M. 't Hart The Role of Pharmacogenetics in Drug Disposition and Response of Oral Glucose-Lowering Drugs Clin Pharmacokinet / N. van Leeuwen, J.J. Swen, H.J. Guchelaar // 2013. – № 52. – 833 p. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0076-3>.

131. Tkáč, I. Genetics of Drug Response in Type 2 Diabetes Curr Diab Rep. – 2015. – № 15. – P. 43. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0617-2>.

132. Farch, K. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7904146 risk T allele / K. Farch, K. Pilgaard, F. K. Knop // Obesity and Metabolism. – 2013. – Vol. 15. – № 1. – P. 91–95.

133. Diabetes-associated common genetic variation and its association with GLP-1 concentrations and response to exogenous GLP-1 / G. Smushkin [et al.] // Diabetes. – 2012. – Vol. 61. – № 5. – P. 1082–1089.

134. Colagiuri, S. Optimal management of type 2 diabetes: the evidence / S. Colagiuri // Diabetes Obes Metab. – 2012. – Vol. 14. – Suppl 1. – P. 3–8.

135. Степанов, В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина / В.А. Степанов // Acta naturae. – 2010. – Т. 2. – № 4 (7). – С. 18–34.

136. Association between DPP4 gene polymorphism and serum lipid levels in Chinese type 2 diabetes individuals / Xing X. [et al.] // Neuroep-tides. – 2016. – Dec. – № 60. – P. 1–6. doi: 10.1016/j.npep.2016.08.005. Epub 2016 Aug 16.

137. DPP4 gene variation affects GLP-1 secretion, insulin secretion, and glucose tolerance in humans with high bodyadiposity / BoËhm A. [et al.] //

PLoS ONE. – 2017. – № 12 (7):e0181880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181880>.

138. [Электронный ресурс <https://www.snpedia.com/index.php/Rs6741949>].

139. Kim, Y.G. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis / Y.G. Kim // *Diabetologia*. – 2013. – № 56 (696). – 708 p. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2827-3>.

140. Variation at the DPP4 locus influences apolipoprotein B levels in South Asians and exhibits heterogeneity in Europeans related to BMI / S.D. Bailey [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – № 57 (4). – P. 738–45. doi: 10.1007/s00125-013-3142-3.

141. Association of Genetic Polymorphisms of Dipeptidyl Peptidase-4 with Metabolic Syndrome Parameters in Malaysian Subjects / R.H. Ahmeda [et al.] // *Public Health Genomics*. – 2015. – №18 (1). – P. 1–51. doi: 10.1159/000381430.

142. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans / R.A. Scott [et al.] // *Diabetes*. – 2017. – № 66. – P. 2888–2902. doi: 10.2337/db16-1253.

143. Hara, K. Genetic architecture of type 2 diabetes / K. Hara, N. Shojima, J. Hosoe, T. Kadowaki // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2014. – № 452 (2). – P. 213–220.

144. Ali, O. Genetics of type 2 diabetes / O. Ali // *World J Diabetes*. – 2013. – № 4 (4). – P. 114–23.

145. Murk, W., DeWan, A.T. Exhaustive Genome-Wide Search for SNP-SNP Interactions Across 10 Human Diseases. G3. – 2016. – Vol. 6. – P. 2043–2050 www.g3journal.org/lookup/suppl/doi:10.1534/g3.116.028563/-/DC1.

146. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus / P. Haghvirdizadeh [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2015. – № 2015. – 908152 p. doi: 10.1155/2015/908152. Epub 2015 Sep 13.

147. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population / W. Zhang [et al.] // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. – 2015. – № 13 (6). – P. 364–70. doi: 10.1016/j.gpb.2015.05.004. Epub 2015 Dec 8.

148. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 Type Cohort and Meta-Analysis / E.A. Sokolova [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10 (5):e0124662. doi: 10.1371/journal.pone.0124662. eCollection 2015.

149. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes

mellitus / V. Tavares [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2005. – № 7 (5). – P. 605–11.

150. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort / J. Wen [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – № 5 (2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.

151. Association between TCF7L2 Polymorphisms and Gestational Diabetes Mellitus: a meta-analysis / S. Chang [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2016. doi: 10.1111/jdi.12612.

152. The HHEX rs1111875A/G gene polymorphism is associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Iranian population / Y. Mansoori [et al.] // *Mol Biol(Mosk).* – 2015. – № 49 (4). – P. 601–9. doi: 10.7868/S0026898415040126.].

153. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies:a meta-analysis /M. Fan [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – № 53 (2). – P. 381–94. doi: 10.1007/s12020-016-0870-4. Epub 2016. Feb 1.

154. Ethnic differences in CAPN10 SNP-19 in type 2 diabetes: a North-West Indian case control study and evidence from metaanalysis / R. Sharma [et al.] // *Genet Res (Camb).* – 2013. – № 95 (5). – P. 146–55. doi: 10.1017/S0016672313000207.

155. Pranavchand, R. Genomics era and complex disorders: Implications of GWAS with special reference to coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, and cancers / R. Pranavchand, B.M. Reddy // *J Postgrad Med.* – 2016. – № 62 (3). – P. 188–98. doi: 10.4103/0022-3859.186390.

156. FTO is necessary for the induction of leptin resistance by high-fat feeding / C.L. Tung [et al.] // *Mol Metab.* – 2015. – № 4 (4). – P. 287–298.

157. Population specific impact of genetic variants in KCNJ11 gene to type 2 diabetes: a case-control and meta-analysis study / N.M. Phani [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (9):e107021. doi: 10.1371/journal.pone.0107021. eCollection 2014.

158. Суплотова, Л.А. Поиск ассоциаций полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2-го типа в русской популяции / Л.А. Суплотова, К.А. Вахромеева, Л.Н. Бельчикова, В.В. Носиков // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2014. – № 4. – С. 51–57.

159. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. / N. Sikhayeva [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2017. – № 18. – P. 76. doi: 10.1186/s12881-017-0443.

160. Little, R.R. National Glycohemoglobin Standardization Program Steering C. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for

improvement: from chaos to order for improving diabetes care / R.R. Little, C.L. Rohlfing, D.B. Sacks // Clin Chem. – 2011. – № 57 (2). – P. 205–14. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148841> PMID:21148304.

161. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis / E. Wheeler [et al.] // PLoS Med. – 2017. – № 14 (9):e1002383. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002383>.

162. Computational Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Altered Drug Responsiveness in Type 2 Diabetes / V. Costa [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – № 17. – 1008 p.

163. Jamaluddin, J.L. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus / J.L. Jamaluddin, H.Z. Huri, S.R. Vethakkan // Pharmacogenomics. – 2016. – Jun. – № 17 (8). – P. 867–81. doi: 10.2217/pgs-2016-0010.

164. Tkáč, I. Pharmacogenetic aspects of the treatment of Type 2 diabetes with the incretin effect enhancers / I. Tkáč, I. Gotthardová // Pharmacogenomics. – 2016. – May. – № 17 (7). – P. 795–804. doi: 10.2217/pgs-2016-0011.

165. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins / M. Javorský [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2016. – № 18. – P. 941–944.

166. <https://www.snpedia.com/index.php/Rs10423928>.

167. Genetic variation in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor modifies the association between carbohydrate and fat intake and risk of type 2 diabetes in the Malmo Diet and Cancer cohort / E. Sonestedt [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – May. – № 97 (5). – P. 810–8. doi: 10.1210/jc.2011-2444.

168. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes / W.-L. Liao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Mar 14. – Vol. 8. – № 11. – P. 18050–18058. Published online 2017 Feb 1. doi: 10.18632/oncotarget.14951 PMID: PMC5392306.

169. Osada, U.N. A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes Is Associated with Drug Response to a DPP-4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan / U.N. Osada, H. Sunagawa, Y. Terauchi, S. Ueda // PLoS ONE. – 2016. – № 11 (5). – e0154821. doi: 10.1371/journal.pone.0154821.

170. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes / E. Han [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Nov. – № 95 (44). – 5155 p. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005155>.

171. [Электронный ресурс] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=3765467.

172. Dawed, A.Y. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents / A.Y. Dawed, K. Zhou, E.R. Pearson // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2016. – № 9. – P. 17–29. <http://dx.doi.org/10.2147/PGPM.S84854>.

173. Diabetes treatment intensification and associated changes in HbA1c and body mass index: a cohort study / C.L. Roumie [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2016. – № 16 (1). – P. 32. doi: 10.1186/s12902-016-0101-2.

174. Fu, A.Z. Treatment intensification for patients with type 2 diabetes and poor glycaemic control / A.Z. Fu, J.J. Sheehan // *Diabetes Obes Metab*. – 2016. – № 18 (9). – P. 892–898. doi: 10.1111/dom.12683.

175. Geographic patterns in patient demographics and insulin use in 18 countries, a global perspective from the multinational observational study assessing insulin use: understanding the challenges associated with progression of therapy (MOSAIC) / J.M. Polinski [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2015. – № 15. – P. 46. doi: 10.1186/s12902-015-0044-z.

176. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 1. – P. 140–149.

177. Changing trends in type 2 diabetes mellitus treatment intensification 2002–2010 / R.G. McCoy [et al.] // *Am J Manag Care*. – 2015. – № 21 (5). – P. 288–96.

ГЛАВА 2.

ВИЛДАГЛИПТИН

Вилдаглиптин — один из наиболее ранних препаратов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), предотвращающих распад инкретинов в организме пациента, сахароснижающий механизм которого достаточно изучен [1–3].

Вилдаглиптин увеличивает количество ГПП-1 [4], что приводит к физиологическому стимулированию инсулиносекреции, снижает секрецию глюкагона, улучшает сигнал инсулин/ИПФР-1 для поддержания массы β -клеток путем увеличения не только ГПП-1, но и ГИП [5, 6].

2.1. ВИЛДАГЛИПТИН И α - И β -КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Okamoto et al. (2014) было показано, что вилдаглиптин способен подавлять неадекватную секрецию глюкагона у пациентов с СД 2-го типа без повышения уровня инсулина [7]. Это свойство благоприятно сказывается на вариабельности гликемии у пожилых пациентов, так как зачастую гипергликемия может быть вызвана глюкагоном, а избыточное стимулирование β -клеток истощает запасы инсулина и, более того, может привести к развитию гипогликемии. А это, в свою очередь, провоцирует сердечно-сосудистые катастрофы.

По наблюдению М. А. Nauck et J. J. Meier (2016), нормализация гипергликемии восстанавливает чувствительность β -клеток к ГИП и создает потенциал для улучшения инкретинового эффекта. Масса β -клеток является детерминантой инкретинового эффекта [8].

Терапия вилдаглиптином увеличивала не только секреторную способность β -клеток, ISR — скорость секреции инсулина (на 17%), но и чувствительность β -клеток к глюкозе (на 40%) и динамический

компонент секреции инсулина (скорость чувствительности) (на 34%) [9, 10].

По данным J. E. Foley et al. (2011), на фоне терапии вилдаглиптином уровень С-пептида увеличивался в условиях гипергликемического клэмпа и стимуляции аргинином через 52 недели. Терапия вилдаглиптином улучшала 1-ю и 2-ю фазы глюкозо-стимулированной секреции инсулина (С-пептида) (межгрупповая разница составила $0,77 \pm 0,38$, $p=0,047$ и $9,89 \pm 3,19$, $p=0,003$ соответственно), а также улучшала секреторную функцию β -клеток в условиях гипергликемического клэмпа (в группе вилда ответ (уровень С-пептида (iAUC 260–270 мин)) на аргинин в условиях гипергликемического клэмпа (гл 15 ммоль/л) увеличился на $5,0 \pm 1,8$ нмоль/л $\times$ мин и снизился на $0,8 \pm 1,8$ нмоль/л в группе плацебо (межгрупповая разница $p=0,030$)). Отсутствие модифицирующего действия вилдаглиптина на β -клетки подтверждается нивелированием эффекта после периода вымывания [11].

2.2. ВИЛДАГЛИПТИН И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Было выявлено, что иДПП-4 способны подавлять образование КПП, что предотвращает дальнейшее распространение ОС и ухудшение состояния. Сам фермент ДПП-4 дозозависимо увеличивает продукцию СР и стимулирует экспрессию генов к КПП в эндотелии сосудов. В свою очередь перекись водорода и КПП заново запускают синтез ДПП-4, что превращает процесс в «порочный круг». Ингибитор фермента разрывает данный цикл и предотвращает его возобновление, а также подавляет активность молекулы адгезии ICAM-1 и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 [12].

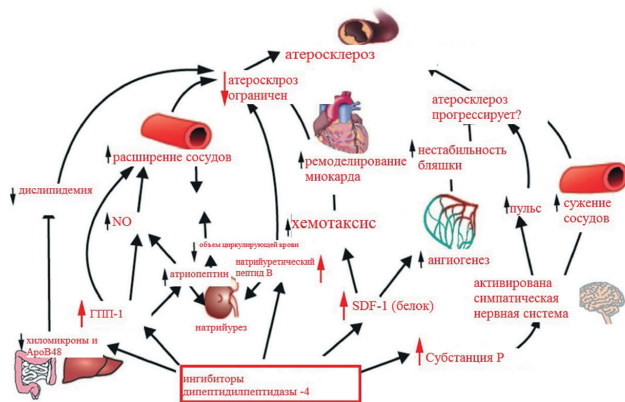


Рис. 1. Сердечно-сосудистые эффекты вилдаглиптина
[заимствовано с изменениями из Duan et al., 2017].

Таким образом было доказано, что вилдаглиптин, независимо от сахароснижающего эффекта, уменьшает количество маркеров ОС и воспаления, таких как нитротирозин, ИЛ-6 и ИЛ-18 [13].

В исследованиях на крысах была доказана эффективность вилдаглиптина в ограничении потери массы β -клеток в результате ОС, улучшении экспрессии генов, ответственных за синтез и выделение инсулина, уменьшении количества маркеров воспаления [14].

Вилдаглиптин в эксперименте подавлял экспрессию ФНО- α , RAGE, миелопероксидазу, что в результате предотвращало деградацию допаминергических нейронов и приводило к проявлению антипаркинсонического эффекта [15].

2.3. ВИЛДАГЛИПТИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кардиобезопасность — это важная характеристика сахароснижающих препаратов, к которой приковано внимание всех специалистов. Было показано, что глиптины способны останавливать прогрессирование атеросклероза сосудов через снижение уровня липидов, ограничение воспаления и даже вазодилатацию. В частности, применение вилдаглиптина способствовало снижению уровня активатора плазминогена-1, что благотворно влияло на сердечно-сосудистую систему совместно со способностью снижать уровни ТГ, общего ХС и аполипопротеина В [16–18]. Множество исследований показало, что вилдаглиптин улучшает функцию эндотелия у пациентов с СД 2-го типа инкретин-зависимым и независимым путем [19, 20]. Однако существует мнение, что назначение глиптинов требует жесткого контроля состояния сердечно-сосудистой системы из-за теоретически возможного повышения симпатической активности, о которой было заявлено ранее [21] (рис. 1).

Также имеются данные о повышении пульса одновременно со снижением артериального давления через два часа при применении вилдаглиптина у пациентов после интрадуоденального введения глюкозы. Натощак не наблюдалось никаких изменений, что подтверждает тот факт, что эффект вилдаглиптина как антигипергликемического препарата проявляется исключительно в условиях поступления углеводов. Действие на сердечно-сосудистую систему объясняется увеличением циркулирующих ГПП-1, ГИП, мозгового натрийуретического пептида и SDF-1 α [22]. Данное исследование имело множество ограничений, о которых также было сообщено, например, наблюдение проводилось при разовых введениях препарата, не учитывалось долгосрочное применение.

ние, использованная нагрузка глюкозой не отражает полностью физиологический процесс поступления калорий, так как отделение инкретинов в полной мере регулируется полноценной пищей, в ответ на которую отделяется желчь [23].

Многочисленные мета-анализы показали, что применение вилдаглиптина не ассоциировано с большим риском сердечно-сосудистых явлений, развитием сердечной недостаточности по сравнению с другими представителями класса, а также способствует большей выживаемости пациентов после сердечно-сосудистых катастроф [24–27].

R. Williams et al. (2017) проанализировали пять европейских электронных баз данных больных старше 18 лет (738 054 пациента), страдающих СД и применявших вилдаглиптин (2,8%). Риски сердечно-сосудистых катастроф были менее 1.0 или незначительно больше, а именно: риск инфаркта миокарда составлял от 0,61 до 0,97, инсульта — от 0,02 до 0,77, хронической сердечной недостаточности — от 0,49 до 1,03, общей сердечно-сосудистой смертности — от 0,22 до 1,02 [28].

По данным G.P. Fadini et al. (2015, 2017), наблюдательное исследование более чем 127 000 пациентов, пролеченных ингибиторами ДПП-4, показало меньший риск развития сердечной недостаточности, послужившей причиной госпитализации, по сравнению с производными сульфонилмочевины [29, 30].

По данным W. Strain et al. (2017), риск сердечно-сосудистых катастроф (MACE) при сопоставлении с препаратами сравнения составил 0,82 (95% CI 0.61–1.11), в том числе риск развития инфаркта — 0.87 (95% CI 0.56–1.38), инсульта — 0.84 (95% CI 0.47–1.50), общей сердечно-сосудистой смерти — 0.77 (95% CI 0.45–1.131), что подтверждает кардиобезопасность вилдаглиптина [31] (рис. 2).



Рис. 2. Кардиобезопасность препарата вилдаглиптин [адаптировано по Strain W. et al., 2017].

2.4. ВИЛДАГЛИПТИН И ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

М. Macauley et al. (2015) изучали влияние вилдаглиптина на жировой гепатоз у больных СД. Было показано, что при приеме вилдаглиптина содержание триглицеридов снижалось в среднем за шесть месяцев на 27%, при этом не наблюдалось повышение АсАт или АлАт, а в некоторых случаях отмечалось снижение данных показателей. Вероятно, такой эффект является следствием нормализации углеводного обмена и действием на α - и β -клетки. Также наблюдалось снижение синтеза ЖК в печени, независимо от снижения массы тела. Было показано, что вилдаглиптин напрямую не подавляет базальный глюконеогенез в печени, а увеличивает тормозное действие инсулина после приема пищи на данный процесс, что, в свою очередь, вносит вклад в нормализацию обмена ТГ. Эффект на обмен ЖК опосредован как увеличением активного ГПП-1, так и прямой способностью вилдаглиптина подавлять липопероксидацию и синтез пальмитата [32]. Уменьшение липопероксидации и уровня трансаминаз, а также снижение доли жировой ткани от общей массы печени подтверждено и при ультразвуковом исследовании.

В другой работе был продемонстрирован тот же эффект на обмен липидов, но уже у пациентов без сахарного диабета. Ключевую роль играет как улучшение углеводного обмена, ограничение синтеза ЖК, так и ограничение воспаления при НАЖБП, что является патогномоничной чертой заболевания. Вилдаглиптин также реализует антиоксидантные свойства для ограничения ОС при жировом гепатозе [33].

Мета-анализ 38 исследований с применением вилдаглиптина от 12 до 104 недель показал отсутствие ассоциации с увеличением риска панкреатита, токсических поражений печени и кожи, инфекции [34].

В эксперименте также была показана способность вилдаглиптина восстанавливать печеночную функцию при ее поражении циклоспорином [35].

При изучении фармакокинетики и фармакодинамики вилдаглиптина у пациентов с тяжелой и средней тяжестью печеночной недостаточности специалисты пришли к заключению, что коррекции средней терапевтической дозы 50 мг в сутки не требуется, однако, назначение в некоторых случаях ограничено ввиду повышения трансаминаз [36].

2.5. ВИЛДАГЛИПТИН И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

Согласно исследованию Sharaf E.I. Din et al. (2017), иДПП-4 имеют независимую от гликемических эффектов нефропротективную функцию [37] (рис. 3).

В то же время гипогликемия, как частый спутник применения ПССП, развивается у четверти всех пациентов как минимум раз в год [38], что является лимитирующим фактором при терапии СД 2. Почечная недостаточность ассоциирована напрямую с частотой и тяжестью гипогликемий. Интенсификация сахароснижающей терапии, безусловно, ограничивает прогрессирование диабетической нефропатии и положительно влияет на уровень микроальбуминурии. Но риск гипогликемий у таких пациентов в 5–10 раз выше, что приводит к сердечно-сосудистым катастрофам [39]. В обширном мета-анализе показано, что вилдаглиптин, как в монотерапии, так и при комбинированном применении с другими ПССП и даже инсулином, способен минимизировать риск серьезных гипогликемий, приводящих к осложнениям [40].

Мета-анализ 13 РКИ показал, что терапия инкретинами, в частности, ингибиторами ДПП-4, при почечной недостаточности средней (eGFR, 30–60 mL/min/1.73 m²) и тяжелой (eGFR, <30 mL/min/1.73 m²) степени тяжести наиболее безопасна и достаточно высокоэффективна [41]. А также показана способность ингибиторов ДПП-4 нормализовать СКФ, ограничить микро и макроальбуминурию, нормализовать отношение альбумин/креатинин [42].

В исследованиях было показано, что добавление вилдаглиптина к сахароснижающей терапии при тяжелой и средней тяжести почечной недостаточности имеет тот же профиль безопасности, что и плацебо, при этом снижение уровня гликированного гемоглобина статистически значимо и эффективно [43–46]. Вилдаглиптин в уменьшенной дозе обеспечивал клинически значимое снижение гликированного гемоглобина, без увеличения веса и риска гипогликемии даже в этой декретированной группе пациентов [46].



Рис. 3. Механизм ДПП-4 опосредованного повреждения почек при СД 2-го типа [адаптировано по Sharaf E.I. Din et al., 2017] [37].

Изменение дозы вилдаглиптина со 100 до 50 мг необходимо не из соображений безопасности, а из-за достаточного эффекта уменьшенной дозы при замедленном выведении [47–50].

Низкий риск прогрессирования почечного повреждения при использовании ингибиторов ДПП-4 отмечают и другие авторы. Учёные из Тайваня проанализировали данные 923 936 пациентов, которые использовали ингибиторы ДПП-4 (75,7% — ситаглиптин, 14,6% — вилдаглиптин, 9,7% — саксаглиптин). Применение препаратов ассоциировалось с низким риском почечного повреждения (ОШ 0.57, 95% 0,49–0,66) и необходимостью заместительной почечной терапии (ОШ 0.57, 95% CI 0.49–0.66) [51].

2.6. ВИЛДАГЛИПТИН И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Исследования показали, что желудочно-кишечный тракт является важной точкой приложения действия сахароснижающих препаратов. Предполагают, что микробиота тесно связана с ожирением и СД. На основании данного предположения выведена концепция «метаболической инфекции», где микрофлора способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани [52].

В эксперименте была выявлена способность вилдаглиптина изменять микробиоту таким образом, чтобы доля бутират-продуцирующих бактерий значительно увеличилась, а доля предположительно ответственных за воспаление и инсулинорезистентность (Firmicutes) бактерий снизилась. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), производимые Bacteroides и Erysipelotrichaeae, участвуют в стимуляции выработки инкретинных гормонов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке цитокинов. При ожирении наблюдается превалирование Firmicutes и общее обеднение бутират-продуцирующей микробиоты, что клинически значимо корригировалось применением вилдаглиптина. В результате его применения ожидаемо снизилась гликемия, а также инсулинорезистентность и количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) [53].

2.7. ВИЛДАГЛИПТИН И КОСТЬ

Влияние на костную ткань, особенно после активного обсуждения глитазонов, является предметом живого интереса. Обсуждаются данные клинических [54, 55], наблюдательных исследований [56], а также мета-анализов [57].

По данным Jun Yang et al. (2017), можно говорить о нейтральности ингибиторов ДПП-4, однако есть различия между препаратами (рис. по Jun Yang, 2017) [58].

2.8. ВИДАГЛИПТИН И НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Сосудистые нарушения, особенно при диабете, являются факторами риска развития когнитивных расстройств. Также представляют опасность суточные колебания уровня глюкозы: гипер- и гипогликемия. В эксперименте было показано, что видаглиптин способен снизить риск сосудистых нарушений, приводящих к когнитивным расстройствам [59].

Там же было показано, что применение видаглиптина способствует снижению амилоида бета и восстановлению когнитивных функций [60], а также ограничивает митохондриальный, окислительный стресс, инсулинорезистентность в головном мозге [61].

Болезнь Альцгеймера и СД 2-го типа объединяет нарушение холинергических связей в головном мозге. Нейропротекторное действие видаглиптина при болезни Альцгеймера сходно с атихолинэстеразным эффектом галантамина, улучшающим холинергические передачи как в ЦНС, так и на периферии. Однако, при применении видаглиптина снижается активность ацетилхолинэстеразы только в головном мозге. Так как видаглиптин не проникает через ГЭБ, данный эффект можно связать с общим повышением естественного ГПП-1, обладающего нейропротекторным свойством, рецепторы к которому широко представлены в ЦНС [62]. Дополнительно видаглиптин ограничивает окислительный стресс ГПП-1 зависимыми и независимыми путями, что также препятствует прогрессированию нейродегенерации [63].

Simone Perna et al. (2018) провели рандомизированное клиническое исследование среди пожилых пациентов, страдающих СД 2-го типа. Сравнивали влияние инкретинов (лираглутид, видаглиптин, витаглиптин, линаглиптин) совместно с метформином и ингибиторов SGLN2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) на когнитивную функцию и метаболический профиль. Средний возраст пациентов составил $77,21 \pm 8,07$ года. У всех пациентов, принимающих данную терапию, когнитивный статус не изменился, однако при использовании ингибиторов SGLT2 отмечено значимое снижение веса ($-1,95$ кг; $p < 0,05$), индекса массы тела ($-0,69$ кг/м²; $p < 0,05$) величение липопротеидов высокой плотности ($+5,73$ мг/дл; $p < 0,01$) [64].

Предложено использование видаглиптина в комбинированной терапии для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения периферической нейропатии, нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти и способности к обучению. Было показано, что препарат увеличивает стадию бодрствования, улучшает реакцию на внешние раздражители, увеличивает фазу быстрого сна [65].

Следовательно, гликемические и негликемические эффекты препарата вилдаглиптин открывают новые перспективы применения его в лечении больных СД 2-го типа.

2.9. ВИЛДАГЛИПТИН И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

По данным разных исследовательских групп, от 20 до 80% мужчин с сахарным диабетом имеют эректильную дисфункцию (ЭД). Поскольку артерии полового члена имеют меньший размер и поэтому более восприимчивы к уменьшению производства оксида азота, считается, что этиология ЭД преимущественно сосудистого генеза. Применение глиптинов способствует увеличению именно реэндотелизации и росту продукции оксида азота за счет ингибирования энзима ДПП-4, чьим субстратом являются факторы восстановления функции эндотелия. Также субстратом ДПП-4 является гипотизарный полипептид, регулирующий стероидогенез в клетках Лейдига, сперматогенез и имеет прямое вазорелаксирующее свойство. Применение глиптинов приводит к увеличению уровня данного пептида [66].

Также вилдаглиптин способен обращать вспять изменения микробиоты кишечника под воздействием «западной диеты» (большое количество насыщенных жиров и сахара) [67], увеличивать количество *Bifidobacterium*, которые способны снижать уровень стрессовых гормонов и улучшать половую функцию [68].

2.10. ВИЛДАГЛИПТИН И МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА

ДПП-4 представляет собой мембраносвязанную сериновую пептидазу, которая локализуется в ряде тканей, а также на Т-лимфоцитах крови, где фермент известен как CD-26. Аналогично человеческой является X-пролит дипептидилпептидаза микроорганизмов — возбудителей одонтогенных заболеваний. У прокариотов фермент выполняет трофотропную функцию и отвечает за вирулентность бактерий, повышая адгезивность и образование микробных пленок. Вилдаглиптин способен тормозить образование биопленок и снижать адгезивные свойства [69, 70].

ЛИТЕРАТУРА

1. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans / B. Ahrén [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2011. – Sep. – № 13 (9). – P. 775–83. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01414.x.
2. Kalra, S. Emerging role of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin in the management of type 2 diabetes / S. Kalra // *J Assoc Physicians India.* – 2011. – Apr. – № 59. – P. 237–45.
3. Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2014. – Apr. – № 10 (4). – P. 599–608. doi: 10.1517/17425255.2014.889683. Epub. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of type 2 diabetes / Stein S.A., Lamos E.M., Davis S.N. // 2014. – Feb. 19.
4. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with NVPDPP728 increases plasma GLP-1 (7–36 amide) concentrations and improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats / B. Balkan [et al.] // *Diabetologia.* – 1999. – № 42 (11). – P. 1324–31. PMID: 10550416.
5. DPP4 inhibitor vildagliptin preserves b-cell mass through amelioration of endoplasmic reticulum stress in C/EBPB transgenic mice / S. Shinobu [et al.] // *Journal of Molecular Endocrinology.* – 2012. – № 49. – P. 125–135.
6. Drucker, D.J. Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in β -cell health / D.J. Drucker // *Diabetes care.* – 2011. – № 34 (9). – P. 2133–5. doi: 10.2337/dc11-0986 PMID: 21868783.
7. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus / X.-W. Chen [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2015. – № 42. – P. 999–1024.
8. Ligueros-Saylan, M. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials / M. Ligueros-Saylan // *Diabetes Obes Metab.* – 2010. – Jun. – № 12 (6). – P. 495–509.
9. The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction / M.T. Wang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Jul. 11. – № 16 (1). – P. 89. doi: 10.1186/s12933-017-0572-0.
10. Schuetz, C.A. Clinical trial simulation methods for estimating the impact of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease / C.A. Schuetz, S.H. Ong, M. Blüher // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2015. – Jun. 5. – № 7. – P. 313–23. doi: 10.2147/CEOR.S75935.
11. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17000 patients / G. McInnes [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – Nov. – № 17 (11). – P. 1085–92. doi: 10.1111/dom.12548.

12. Kumar, K. Gangopadhyay and Parminder Singh Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment Indian / K. Kumar // J Endocrinol. Metab. – 2017. – Mar–Apr. – № 21 (2). – P. 341–354. doi: 10.4103/ijem.IJEM_512_16.

13. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression – a review / E. Sharaf [et al.] // J Adv Res. – 2017. – Jul. – № 8 (4). – P. 363–373. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.004.

14. Cryer, P.E. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes / P.E. Cryer // Endocr Pract. – 2008. – № 14 (6). – P. 750–756. doi: 10.4158/EP.14.6.750.

15. Alsahli, M. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus / M. Alsahli, J.E. Gerich // Mayo Clin Proc. – 2014. – № 89 (11). – P. 1564–1571. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.013.

16. Dejager, S. Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management / S. Dejager, A. Schweizer // Diabetes Ther. – 2011. – № 2. – P. 51–66.

17. Safety and Efficacy of Incretin-Based Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and CKD: a Systematic Review and Meta-analysis / P.M. Howse [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2016. – № 68 (5). – P. 733–742.

18. Renal Protective Effect of DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cohort Study / Y.G. Kim [et al.] // J Diabetes Res. – 2016. – № 2016: 1423191. doi: 10.1155/2016/1423191.

19. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial / V. Lukashevich [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2011. – Oct. – № 13 (10). – P. 947–54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.

20. Scheen, A. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes / A. Scheen // Clin Pharmacokinet. – 2015. – № 54. – P. 1–21.

21. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment / W. Kothny [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2012. – № 14 (11). – P. 1032–1039.

22. Davis, T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment / T.M. Davis // Diabetes Obes Metab. – 2014. – № 16. – P. 891–899.

23. Scheen, A.J. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors / A.J. Scheen // Diabetes Obes Metab. – 2010. – № 12. – P. 648–658.

24. Use of vildagliptin in management of type 2 diabetes: effectiveness, treatment persistence and safety from the 2-year real-life VILDA study /

D. Simon [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2014. – № 5 (1). – P. 207–224. doi: 10.1007/s13300-014-0064-0.

25. Trevisan, R. The Role of Vildagliptin in the Therapy of Type 2 Diabetic Patients with Renal Dysfunction / R. Trevisan // *Diabetes Therapy.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0302-3>.

26. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis / M. Monami [et al.] // *Advances in Therapy.* – 2012. – Vol. 29. – № 1. – P. 14–25.

27. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus / S. Tani [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. – Feb. 15. – № 115 (4). – P. 454–60.

28. Yoon, J.S. Understanding the cardiovascular effects of incretin / J.S. Yoon, H.W. Lee // *Diabetes and Metabolism Journal.* – 2011. – Vol. 35. – № 5. – P. 437–443.

29. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes / P.C.M. van Poppel [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – № 9. – P. 2072–2077.

30. Jain, S. Neuroprotective effect of selective DPP-4 inhibitor in experimental vascular dementia / S. Jain, B. Sharma // *Physiol Behav.* – 2015. – Dec. 1. – № 152 (Pt A). – P. 182–93.

31. El-Sherbeeney, N.A. The protective effect of vildagliptin in chronic experimental cyclosporine A-induced hepatotoxicity / N.A. El-Sherbeeney, M.A. Nader // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2016. – Mar. – № 94 (3). – P. 251–6.

32. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease / J. Kosaraju [et al.] // *J Pharm Pharmacol.* – 2013. – Dec. – № 65 (12). – P. 1773–84. doi: 10.1111/jphp.12148. Epub. 2013. – Oct. 10.

33. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats / H. Pintana [et al.] // *J Endocrinol.* – 2013. – May 28. – № 218 (1). – P. 1–11. doi: 10.1530/JOE-12-0521.

34. Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug. / M.A. Ali [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – № 10 (8). doi:10.1371/journal.pone.0134648.

35. Abdelsalam, R.M. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways / R.M. Abdelsalam, M.M. Safar // *J Neurochem.* – 2015. – № 133 (5). – P. 700–7. doi: 10.1111/jnc.13087 PMID: 25752913.

36. Хьюз Т.Э. Патент № RU 2394570. С2 ингибиторы DPP-4 для лечения нейродегенерации и когнитивных расстройств. 20.07.2010. Бюл. № 20. 35 с.

37. Okamoto, A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (vildagliptin) improves glycemic control after meal tolerance test by suppressing glucagon release / A. Okamoto, H. Yokokawa, H. Sanada // *Drugs R.D.* – 2014. – Dec. – № 14 (4). – P. 227–32. doi: 10.1007/s40268-014-0062-8.

38. Nauck, M.A. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions / M.A. Nauck, J.J. Meier // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – № 4. – P. 525–36.

39. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed b-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia / A. Mari [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2008. – № 93 (1). – P. 103–9.

40. Evidence That Vildagliptin Attenuates Deterioration of Glycaemic Control during 2-Year Treatment of Patients with Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycaemia / W.A. Scherbaum [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2008. – № 10 (11). – P. 1114–2.

41. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial / J.E. Foley [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – № 54. – P. 1985–1991. doi: 10.1007/s00125-011-2167-8.

42. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease / L. Duan [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – № 16. – 76 p.

43. Effects of Vildagliptin and Metformin on Blood Pressure and Heart Rate Responses to Small Intestinal Glucose in Type 2 Diabetes / T. Wu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – May. – № 40 (5). – P. 702–705. <https://doi.org/10.2337/dc16-2391>.

44. Single-Dose Metformin Enhances Bile Acid-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Patients With Type 2 Diabetes / A. Brønden [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Nov. 1 – № 102 (11). – P. 4153–4162. doi: 10.1210/jc.2017-01091.

45. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus / S. Tani [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. – Feb. 15. – № 115 (4). – P. 454–60. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.044.

46. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis / M. Macauley [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Apr. – № 100 (4). – P. 1578–85. doi: 10.1210/jc.2014-3794.

47. Vildagliptin ameliorates biochemical, metabolic and fatty changes associated with non alcoholic fatty liver disease / M. Hussain [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2016. – Nov-Dec. – № 32 (6). – P. 1396–1401. doi: 10.12669/pjms.326.11133.

48. Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptor / I. Yuji [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – № 12. – P. 125. <http://www.cardiab.com/content/12/1/125>.

49. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition / M.R. Rizzo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Oct. – № 35 (10). – P. 2076–82.

50. Akarte, A.S. Vildagliptin selectively ameliorates GLP-1, GLUT4, SREBP-1c mRNA levels and stimulates β -cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes / A.S. Akarte, B.P. Srinivasan, S. Gandhi // *J Diabetes Complications*. – 2012. – Jul–Aug. – № 26 (4). – P. 266–74. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.03.013.

51. Abdelsalam, R.M. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NF κ B and Nrf2-antioxidant signaling pathways / R.M. Abdelsalam, M.M. Safar // *J Neurochem*. – 2015. – № 133 (5). – P. 700–7. doi: 10.1111/jnc.13087 PMID: 25752913.

52. Рюткина, Л.А. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Л.А. Рюткина, Д.С. Рюткин // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 20 (3). – С. 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64.

53. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats / Q. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – № 12 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>.

54. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study / R. Williams [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2017. – Oct. – № 19 (10). – P. 1473–1478. doi: 10.1111/dom.12951. Epub 2017. – Aug 3.

55. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database / G.P. Fadini [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – № 36. – P. 2454–62.

56. Intraclass differences in the risk of hospitalisation for heart failure among type 2 diabetic patients initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea. Results from the OsMed Health-DB registry / G.P. Fadini [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2017. – Apr. 23. doi: 10.1111/dom.12979. Epub date. [PubMed] [CrossRef].

57. Strain, W. DPP-4 inhibitor development and post-authorisation programme for vildagliptin: clinical evidence for optimised management of

chronic diseases, even beyond type 2 diabetes / W. Strain, P.M. Paldánus // *European Endocrinology*. – 2017.

58. Trevisan, R. The Role of Vildagliptin in the Therapy of Type 2 Diabetic Patients with Renal Dysfunction / R. Trevisan // *Diabetes Ther.* – 2017. – Dec. – № 8 (6). – P. 1215–1226. doi: 10.1007/s13300-017-0302-3. Epub. 2017. – Oct. 5.

59. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use is associated with a lower risk of incident acute kidney injury in patients with diabetes / C.T. Chao [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – May 23. – № 8 (32). – P. 53028–53040. doi: 10.18632/oncotarget.18081. eCollection 2017. – Aug. 8.

60. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients / M.C. Bunck [et al.] // *J Diabetes*. – 2012. – № 4 (2). – P. 181–5. doi: 10.1111/j.1753-0407.2011.00168.

61. Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial / O. Mosenzon [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – № 38 (11). – P. 2142–50. doi: 10.2337/dc15-1068.

62. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture / J.H. Driessen [et al.] // *Bone*. – 2014. – № 68. – P. 124–30. doi: 10.1016/j.bone.2014.07.030.

63. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis / J. Mamza [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. – № 116. – P. 288–98. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.029.

64. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials / J. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – № 12 (12). Publ. online. – 2017. – Dec. 5. doi: 10.1371/journal.pone.0187537.

65. 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus / S. Perna [et al.] // *Clin Pharmacol.* – 2018. – № 10. – P. 141–151. Publ. online. – 2018. – Oct. 9. doi: 10.2147/CPAA.S164785.

66. Altabas, V. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? / V. Altabas, K. Altabas // *Med. Hypotheses*. – 2015. – Aug. – № 85 (2). – P. 124–6. doi: 10.1016/j.mehy.2015.04.011.

67. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice / M. Olivares [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Aug. – № 61 (8). – P. 1838–1848. doi: 10.1007/s00125-018-4647-6. Epub. 2018. – May 25.

68. Microbiota potential for the treatment of sexual dysfunction / H. Tirandaz [et al.] // *Med Hypotheses*. – 2018. – Jun. – № 115. – P. 46–49. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.021.
69. Distribution of dipeptidyl peptidase (DPP) 4, DPP5, DPP7, and DPP11 in human oral microbiota – potent biomarkers indicating presence of periodontopathic bacteria / Y. Ohara-Nemoto [et al.] // *FEMS Microbiol Lett*. – 2018. – Sep. 10. doi: 10.1093/femsle/fny221. [Epub ahead of print]
70. Antidiabetic «gliptins» affect biofilm formation by *Streptococcus mutans* / A. De [et al.] // *Microbiol Res*. – 2018. – Apr. – № 209. – P. 79–85. doi: 10.1016/j.micres.2018.02.005.

ГЛАВА 3.

РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

3.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Эксперты-эндокринологи из США, Европы, Японии предсказывали появление новых подходов в фармакотерапии СД 2-го типа, которые на данный момент стали общепризнанными. Важно отметить такие подходы, как:

- индивидуализированный подход к терапии с определением целевого уровня гликированного гемоглобина;
- метформин — золотой стандартом фармакотерапии СД 2-го типа;
- увеличение доли применения терапии, основанной на инкретинах (иДПП-4 и аГПП-1);
- увеличение использования комбинированной терапии на старте терапии [1].

Многоступенчатый и многофакторный подход к фармакотерапии СД 2-го типа нашел отражение в ежегодно обновляемых Алгоритмах [2] (рис. 1).

1. С метформином.
2. С ПСМ и метглинидами.
3. С тиазолиндионами.
4. С и НГЛТ-2.
5. С базальным инсулином.
6. С ингибиторами α -глюкозидазы.

Такой подход позволяет максимально индивидуально подобрать требуемую схему с учетом как исходного состояния углеводного обмена, особенностей течения заболевания, так и с учетом наблюдаемой



Рис. 1. Рациональные комбинации вилдаглиптина.

динамики. Основной особенностью является подбор рациональных сочетаний из 2–3 препаратов, с подключением или без инсулина. Дополнительным преимуществом именно инкретин-направленной терапии является низкая вариабельность гликемии, что значительно улучшает прогноз, повышает качество жизни пациента и снижает сердечно-сосудистую смертность [3].

Ввиду низкого потенциала межлекарственных взаимодействий, хорошего профиля безопасности, эффективности и плейотропных эффектов ИДПП-4 также могут быть одной из составляющих многокомпонентной схемы.

МОНОТЕРАПИЯ

В проведенных мета-анализах применения ИДПП-4 в качестве монотерапии и комбинации с метформином против монотерапии метформином отражена достаточная эффективность глиптинов. Например, снижение гликированного гемоглобина при применении вилдаглиптина колебалось в пределах от 0,5 до 0,9% [4]. В общей сложности за один год монотерапии гликированный гемоглобин снизился на 1,1% [5–7].

Однако неоспоримым является тот факт, что золотым стандартом и препаратом первой линии фармакотерапии, за исключением редких случаев, является метформин. Последующая схема основывается на комбинированной терапии, преимущественно с использованием метформина.

3.2. РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ ВИДАГЛИПТИНА

ВИДАГЛИПТИН И МЕТФОРМИН

Метформин — это золотой стандарт и «миледи» терапии сахарного диабета 2-го типа. С назначения и титрации дозы этого препарата начинается фармакотерапия, а продолжается она многокомпонентными схемами с участием метформина. Метформин является эффективным, безопасным, доступным препаратом для коррекции гипергликемии, в связи с чем именно этот препарат занимает первую позицию среди всех назначаемых препаратов. В качестве альтернативы может быть назначен любой препарат, не имеющий ограничения для создания комбинации с имеющимся [8].

Метформин вызывает непосредственное усиление секреторной функции L-клеток кишечника путем активации транскрипции/трансляции гена проглюкагона и снижения почечной экскреции ГПП-1 [9].

Синергизм действия видаглиптина и метформина приводит к максимализации уровня интактного ГПП-1, поскольку видаглиптин повышает уровень ГПП-1 в 2–4 раза путем подавления действия фермента ДПП-4, а метформин повышает уровень ГПП-1 путем повышения синтеза ГПП-1, не оказывая действия на ДПП-4 [10–15]. Однако существует обратное предположение, что метформин способен снижать плазменную концентрацию ДПП-4 [16], что является неоспоримым аддитивным эффектом к действию ингибитора ДПП-4 видаглиптина.

Более ранние и последующие исследования подтверждают тот факт, что добавление видаглиптина к метформину при недостаточной эффективности монотерапии приводит к значительному снижению гликированного гемоглобина, ИМТ и липидов крови [17].

Комбинация из видаглиптина и метформина значительно снижает уровень глюкозы плазмы натощак, постпрандиальную гликемию, уровень липидов крови, не имеет негативного эффекта на гепаторенальную функцию [18].

Анализ CGMS показал, что комбинированное применение метформина и видаглиптина способствует снижению вариабельности гликемии за счет нормализации циркадных ритмов гликемии [19].

Мета-анализ восьми РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности пероральной комбинированной сахароснижающей терапии метформином с дапаглифлозином, эмпаглифлозином, эксенатидом, ситаглиптином, саксаглиптином, видаглиптином по сравнению с плацебо, продемонстрировал следующие результаты. Наиболее стабильное снижение уровня гликированного гемоглобина, триглицеридов и наилучший профиль безопасности сохранялся в группе комбинированной

терапии метформином и вилдаглиптином [20]. В последующем аддитивный эффект натеглинида и вилдаглиптина на ДПП-4 был показан и в клинической практике, что нашло отражение на сахароснижающей эффективности без повышения риска гипогликемии и набора веса [21]. Исследователи считают, что комбинированное применение глиптинов и метформина более желательно, чем применение глифлозинов и метформина у возрастных пациентов, риск эугликемического кетоацидоза которых более высок, нежели у пациентов среднего возраста. А также принимается во внимание повышенный риск инфекций мочеполовой сферы у данной уязвимой категории больных [22].

Многочисленными исследованиями подтверждается более выраженная эффективность и безопасность комбинации вилдаглиптина и метформина по сравнению с монотерапией метформином или вилдаглиптином на старте фармакотерапии СД 2-го типа, даже с учетом этнической принадлежности [23–25], что свидетельствует скорее о потенцировании эффектов, нежели о простом дополнении эффектов друг друга [26]. Также отмечено, что именно комбинирование вилдаглиптина позволяет достичь лучшего контроля гликемии с минимальными рисками побочных явлений, серьезных гипогликемий и увеличения массы тела [27]. Более того, применение именно метформина и вилдаглиптина статистически значимо снижает риск сердечно-сосудистых событий, нежели вилдаглиптина и иного класса препаратов, что благоприятно сказывается как на течении самого заболевания, так и на прогрессировании осложнений [28]. Как было показано в одном из исследований, комбинированное применение метформина и вилдаглиптина приводит к достоверному повышению уровня С-пептида при исходно сохранной функции островковых β -клеток, что, в свою очередь, означает частичное восстановление работы инсулиновой секреции, нарушенной вследствие глюкозо- и липотоксичности [29].

Метформин — неотъемлемая часть одно- и многокомпонентных схем фармакотерапии при СД 2-го типа, однако, имеют место случаи низкой эффективности или высокой непереносимости метформинсодержащих препаратов и схем [2]. В данной ситуации альтернативным, но не менее эффективным компонентом является вилдаглиптин. При этом отмечается, что комбинирование метформина и вилдаглиптина предпочтительнее, чем титрация метформина до максимально возможной [30].

Исследования показали, что желудочно-кишечный тракт является важной точкой приложения действия метформина, однако препарат способен не только изменять доступность глюкозы, но и микробиоту кишечника. Предполагают, что микробиота тесно связана с ожирением и СД. На основании данного предположения выведена концепция

«метаболической инфекции», где микрофлора способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани. Так, препарат модулирует микробиоту таким образом, что регулируются Т-клеточный и цитокиновый механизмы, устраняются субклиническое воспаление и инсулинорезистентность [31].

Вилдаглиптин влияет на микробиоту таким образом, что доля бутират-продуцирующих бактерий значительно увеличивается, а доля ответственных за воспаление и инсулинорезистентность снижается. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), производимые *Bacteroides* и *Erysipelotrichaceae*, участвуют в стимуляции выработки инкретинных гормонов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке цитокинов и формировании чувства насыщения [32]. При ожирении наблюдается преобладание *Firmicutes* и общее обеднение бутират-продуцирующей микробиоты, что клинически значимо корригировалось применением вилдаглиптина. В результате применения вилдаглиптина ожидаемо снизились гликемия, а также инсулинорезистентность и количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) [33].

ВИЛДАГЛИПТИН И БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН

Комбинированная терапия пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД 2-го типа в течение трех месяцев приводила к улучшению параметров углеводного обмена без увеличения частоты эпизодов гипогликемии, амплитуды колебаний, а также массы тела. Наблюдалось значительное улучшение функциональной активности

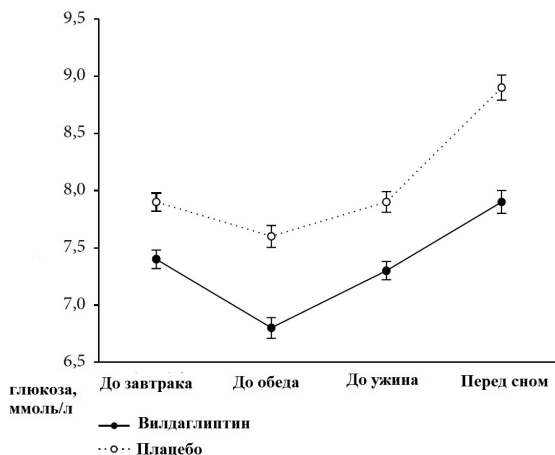


Рис. 2. Среднее значение уровня глюкозы при добавлении вилдаглиптина или плацебо к инсулинотерапии.

β -клеток поджелудочной железы. При неудовлетворительном контроле гликемии после добавления вилдаглиптина удавалось снизить уровень гликированного гемоглобина минимум на 0,5% и максимум на 1,07% в зависимости от категории пациентов. Наиболее эффективное снижение наблюдалось у пациентов старше 60 лет, что говорит о нормализации чувствительности α -клеток поджелудочной железы к уровню глюкозы [34].

В обширных РКИ было показано, что вилдаглиптин безопасен и эффективен при добавлении к базальному инсулину, что способствует устранению ночной вариабельности гликемии [35], не приводит к увеличению шансов гипогликемии [36, 37], снижает постпрандиальную гликемию [38].

Мониторинг уровня глюкозы показал, что добавление вилдаглиптина к базальному инсулину способствовало не только более эффективному снижению прандиальной гликемии, но и снижению вариабельности гликемии (рис. 2) (адаптировано из [39]), особенно в ночное время [40].

Добавление к инсулинотерапии 50 мг вилдаглиптина при хорошем гликемическом контроле способствует снижению уровня маркеров повреждения почек [41].

ВИЛДАГЛИПТИН И ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

С течением времени ранее подобранная комбинация или же монотерапия СД 2-го типа перестает быть достаточно эффективной, поэтому требуется подключение третьего перорального препарата или интенсификация инсулинотерапией. При выборе третьего препарата следует учитывать потенциальный риск гипогликемии и набора веса, что значительно ухудшит результаты достижения целевых значений гликемии. Назначение инсулина требует не только продолжительного контроля, самоконтроля и организации пациента, но и сопряжено с развитием серьезных гипогликемий и с прибавкой в весе, поэтому альтернативой этому шагу может быть трехкомпонентная схема. Дополнение вилдаглиптина к уже применяемому глимепириду или комбинации с метформином позволяет минимизировать риск гипогликемии и набора веса при равной эффективности [42]. В исследовании VISUAL была показана целесообразность, эффективность и безопасность применения вилдаглиптина в качестве третьего перорального сахароснижающего препарата у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на метформине (более 1500 мг в сутки) и глимеперида (более 4 мг) в качестве альтернативы начала инсулинотерапии [43].

ВИЛДАГЛИПТИН И МЕТГЛИНИДЫ

Механизм действия глинидов схож с производными сульфонил-мочевины, поэтому принципиальных отличий в комбинированном применении с вилдаглиптином не найдено. Глиниды восполняют пробел в регуляции постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2-го типа, вызывая непродолжительную секрецию инсулина без повышения базального уровня. Однако в исследованиях были выявлены дополнительные пути регуляции. Так, например, в эксперименте [44] и *in vitro* [45] было установлено, что глиниды способны также подавлять активность ДПП-4 на 35% и увеличивать количество циркулирующих инкретинов.

ВИЛДАГЛИПТИН И ИНГИБИТОРЫ α -ГЛЮКОЗИДАЗ

При одновременном применении вилдаглиптина и ингибитора α -глюкозидазы наблюдается статистически значимый лучший фармакодинамический ответ. Помимо снижения глюкозы плазмы крови, отмечалось также увеличение нативного ГПП-1 [46]. Синергизм действия препаратов данной комбинации объясняется способностью ингибитора α -глюкозидазы стимулировать непосредственно L-клетки кишечника, что приводит к явлению «подвздошного тормоза» из-за выброса инкретинов [47, 48].

Также исследования сообщают о достаточной эффективности и безопасности тройной схемы терапии, включающей акарбозу, метформин и вилдаглиптин [49].

ВИЛДАГЛИПТИН И ПИОГЛИТАЗОН

Как следует из данных исследований, совместное применение вилдаглиптина и пиоглитазона позволяет пациентам, не достигшим целевых значений на монотерапии глитазоном, без возрастания риска гипогликемии снизить уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии. При этом комбинации с иДПП-4 наиболее эффективны с вилдаглиптином, затем с саксаглиптином и с ситаглиптином [50–52].

Более того, вилдаглиптин способен уменьшать индуцированный пиоглитазоном остеопороз в эксперименте [53]. Глитазоны улучшают действие инсулина в мышцах, жировой ткани и печени, воздействуя на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ). Рецепторы PPAR γ экспрессируются преимущественно в адипоцитах, клетках кишечника и макрофагах при очень низкой экспрессии в других тканях. Активация этих рецепторов под действием глитазонов приводит к увеличению неокислительного распределения глюкозы, за счет экспрессии и транслокации на поверхности клеток печени и мышц

транспортеров глюкозы GLUT-1 и 4, улучшению метаболизма триглицеридов и изменению метаболизма свободных жирных кислот, а именно к увеличению их поглощения, а также отложению преимущественно в подкожной, а не в висцеральной жировой ткани, что само по себе оказывает влияние на состояние чувствительности к инсулину. Препараты этой группы снижают массу кости по сравнению с контрольной группой, подобный эффект объясняют частично нарушением дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников из остеобластов в адипоциты [54].

Также не было выявлено повышения риска гипогликемии и других нежелательных явлений при трехкомпонентной схеме [55].

ВИЛДАГЛИПТИН И ГЛИФЛОЗИНЫ

Ингибиторы натрийглюкозного транспортера (глифлозины) на данный момент являются многообещающей альтернативой сахароснижающим препаратам. Механизм действия препаратов данной группы является инсулиннезависимым и не затрагивает инсулинсекреторный потенциал β -клеток, не истощая их и не способствуя повышению рисков гипогликемий [56].

Помимо глюкозурии, глифлозины увеличивают чувствительность тканей к инсулину. Комбинированное применение глифлозинов и ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) доказало свою эффективность и безопасность в качестве стартовой терапии или в случае недостижения целевых показателей при применении метформина. Показано, что сахароснижающая эффективность такой комбинированной терапии выше, чем при монотерапии и/или диетотерапии [57]. Однако стоит отметить, что глифлозины целесообразно подключать к уже проводимой терапии вилдаглиптином, а не наоборот, так как ингибиторы натрийглюкозного транспортера способны вызвать активацию α -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД 2-го типа, увеличивая концентрацию глюкагона крови [58]. Вилдаглиптин, в свою очередь, подавляет парадоксальную активность α -клеток, что предотвращает дисрегуляцию.

Дополнительно следует подчеркнуть положительное влияние комбинации на вес пациента. Под влиянием глифлозина метаболизм организма изменяется — начинается использование жировых депо в качестве источника энергии [59], в то время как вилдаглиптин способен регулировать аппетит и/или нейтрально влиять на затраты энергии [60].

Помимо дополняющих друг друга гликемических эффектов у комбинации вилдаглиптина и глифлозинов отмечается дополни-

тельно усиленных плейотропный эффект в отношении нейропротекции, синаптической пластичности нейронов гиппокампа и ограничении окислительного, митохондриального стресса в головном мозге [61].

Полученный экспериментальный и клинический опыт позволяет использовать ингибиторы ДПП-4 в рациональных сочетаниях практически с любым существующим сахароснижающим препаратом, как в двух-, так и в трехкомпонентных схемах, при различных сопутствующих заболеваниях, без увеличения риска гипогликемии и набора массы тела. Однако стоит отметить комбинацию метформина и глиптина, уникальности которой будет посвящена следующая глава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poyner L., Cheung R. Diabetes. Type 2. 2016–2025. CVrg MARKET STRATEGIES™.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017.
3. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Бабенко А.Ю. [и др.] // Сахарный диабет. 2014. – № 4. – С. 72–80. doi: 10.14341/DM2014472-80.
4. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes / A. Messori [et al.] // Diabetes Ther. – 2014. – № 5 (1). – P. 341–344. doi: 10.1007/s13300-014-0066-y.
5. Chakraborti, C.K. The potential role of vildagliptin in the management and prevention of type 2 diabetes mellitus / C.K. Chakraborti // Indian J Pharmacol. – 2008. – Vol. 40. – № 1. – P. 10–14. doi: 10.4103/0253-7613.40482.
6. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study / Simon D. [et al.] // Diabetes Ther. – 2014. – Vol. – № 51. – P. 207–224. doi: 10.1007/s13300-014-0064-0.
7. Keating, G.M. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus / G.M. Keating // Drugs. – 2014. – Vol. 74. – № 5. – P. 587–610. doi: 10.1007/s40265-014-0199-3.
8. Шестакова, Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти / Е.А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (5). – С. 356–362.
9. Halimi S., Schweizer A., Minic B., Foley J., Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet Vasc Health Risk Manag. – 2008. – № 4 (3). – P. 481–92. Review.
10. J Clin Endocrinol Metab / B. Ahrén [et al.] // 2004. – № 89. – P. 2078–2084.
11. J Clin Endocrinol Metab / B. Balas [et al.] // 2007. – № 92. – P. 1249–1255.
12. Diabetologia / N. Matikainen [et al.] // 2006. – № 49. – P. 2049–2057.
13. Diabetes Care / J. Rosenstock [et al.] // 2008. – № 31. – P. 30–35.
14. Biochem Biophys Ref Commun / Yasuda N. [et al.] // 2002. – № 298. – P. 779–784.
15. Biochem Biophys Ref Commun / S. Hinke [et al.] // 2002. – № 291. – P. 1302–1308.

16. Presented at EASD / E. Migoya [et al.] // 2007. – abstract 0111.
17. Presented at EASD / B. Dunning [et al.] // 2006. – abstract 0174.
18. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1 / B.D. Green [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2016. – Oct. – № 18 (10). – P. 955–61. doi: 10.1111/dom.12697.
19. Effectiveness of vildagliptin as add-on to metformin monotherapy among uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients in a real-world setting / C. Melzer Cohen [et al.] // *J Diabetes.* – 2017. – Apr 18. doi: 10.1111/1753-0407.12560.
20. A randomized controlled clinical trial of vildagliptin plus metformin combination therapy in patients with type II diabetes mellitus / Y. Su [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2014. – Apr. – № 7 (4). – P. 799–803. doi: 10.3892/etm.2014.1545.
21. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study / B. Guerci [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2012. – Oct. – № 38 (4). – P. 359–66. doi: 10.1016/j.diabet.2012.06.001.
22. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes / L.G. Wang [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Aug. – № 92. – P. 707–719. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.002.
23. Efficacy and safety of nateglinide plus vildagliptin combination therapy compared with switching to vildagliptin in type 2 diabetes patients inadequately controlled with nateglinide / K. Kudo-Fujimaki [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2014. – Jul. – № 5 (4). – P. 400–9. doi: 10.1111/jdi.12160.
24. Avogaro, A. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy / A. Avogaro, E. Delgad, I. Lingvay // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2018. – Jan 10. doi: 10.1002/dmrr.2981. [Epub ahead of print].
25. Ahrén, B. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin / B. Ahrén, J.E. Foley, E. Bosi // *Diabetes Obes Metab.* – 2011. – № 13. – P. 193–203.
26. Gao W. Efficacy, safety and impact on β -cell function of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors plus metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes and the difference between Asians and Caucasians: a meta-analysis / W. Gao, Q. Wang, S. Yu // *J Endocrinol Invest.* – Vol. 39 (9). – P. 1061–1074. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0465-1>.
27. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients

with type 2 diabetes mellitus / Bosi E. [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2009. – № 11 (5). – P. 506–515.

28. Сорокина, Ю.А Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова // *СТМ.* – 2014. – Т. 6. – № 3. – С. 85–89.

29. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE) / C. Mathieu [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2013. – Oct. – № 67 (10). – P. 947–56. doi: 10.1111/ijcp.12252.

30. Scheen, A.J. Diabetes: Metformin — a cardiovascular moderator of DPP4 inhibitors? / A.J. Scheen // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2018. – № 14. – С. 8–9. doi: 10.1038/nrendo.2017.154.

31. Demir, S. C-Peptide Levels Predict the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy / S. Demir, S. Temizkan, M. Sargin // *J Diabetes Res.* – 2016. 2016:4509603. doi: 10.1155/2016/4509603.

32. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION) / L.N. Ji [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2016. – Aug. – № 18 (8). – P. 775–82. doi: 10.1111/dom.12667.

33. Рюаткина, Л.А., Рюаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Л.А. Рюаткина, Д.С. Рюаткин // *Сахарный диабет.* – 2017. – № 20 (3). – С. 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64.

34. Montandon, S.A. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition / S.A. Montandon, F. R. Jornayvaz // *Genes.* – 2017. – Vol. 8 (10). – P. 250. – [Электронный ресурс]. – <http://dx.doi.org/10.3390/genes8100250>(2017).

35. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats / Q. Zhang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12 (10):e0184735. [Электронный ресурс] <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>.

36. Аметов, А.С. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2-го типа. / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 4. – С. 55–59.

37. Effects of Vildagliptin Add-on Insulin Therapy on Nocturnal Glycemic Variations in Uncontrolled Type 2 Diabetes / F.F. Li [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2017. – Sep 18. doi: 10.1007/s13300-017-0303-2 [Epub ahead of print].

38. Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-On Therapy in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Patients Treated With Basal

Insulin / D. Saito [et al.] // J Clin Med Res. – 2017. – Mar. – № 9 (3). – P. 193–199. doi: 10.14740/jocmr2874w.

39. Hirose, T. Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on to Insulin with or without Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 12-week, Double-Blind, Randomized Study / T. Hirose, M. Suzuki, I. Tsumiyama // Diabetes Ther. – 2015. – Dec. – № 6 (4). – P. 559–571. Epub 2015 Nov 30.

40. The efficacy of vildagliptin concomitant with insulin therapy in type 2 diabetic subjects / D. Ito [et al.] // J Clin Med Res. – 2015. – May. – № 7 (5). – P. 303–307.

41. Four-Point Preprandial Self-Monitoring of Blood Glucose for the Assessment of Glycemic Control and Variability in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin and Vildagliptin / A. Tura [et al.] // Int J Endocrinol. – 2015. – 2015:484231. doi: 10.1155/2015/484231. Epub 2015. Oct 26.

42. Effects of Vildagliptin Add-on Insulin Therapy on Nocturnal Glycemic Variations in Uncontrolled Type 2 Diabetes / F.F. Li [et al.] // Diabetes Ther. – 2017. – Sep 18. doi: 10.1007/s13300-017-0303-2. [Epub ahead of print].

43. The effects of vildagliptin added-on insulin therapy in well-controlled type 2 diabetic patients on markers of glomerular and tubular kidney injury / V. Bayrasheva [et al.] // Diabetologia. – 2015. – № 58 (Suppl 1). – P. 1–607.

44. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea / V. Lukashevich [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2014. – May. – № 16 (5). – P. 403–9. doi: 10.1111/dom.12229.

45. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulphonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulphonylurea (VISUAL study): A randomized trial / A.R. Hong [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2015. – Jul. – № 109 (1). – P. 141–8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.04.019.].

46. Effects of antidiabetic drugs in dipeptidyl peptidase IV: nateglinide is an inhibitor of DPP-IV and augments antidiabetic activity of glucagon-like peptide-1 / N. Duffy [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2007. – № 568. – P. 278–286.

47. Insulinotropic actions of nateglinide are accompanied by inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity / A.M. McKillop [et al.] // Diabetologia – 2006. – № 49 (Suppl 1). – P. 482.

48. Yamaguchi, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with Type 2 diabetes / M. Yamaguchi // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2013. – Aug. – № 51 (8). – P. 641–51. doi: 10.5414/CP201902.

49. The α -glucosidase inhibitor voglibose stimulates delayed gastric emptying in healthy subjects: a crossover study with a ^{13}C breath test / K. Kanoshima [et al.] // *J Clin Biochem Nutr.* – 2017. – May. – № 60 (3). – P. 216–218. doi: 10.3164/jcbn.16-100.

50. Randomized controlled clinical trial of a combination therapy of vildagliptin plus an α -glucosidase inhibitor for patients with type II diabetes mellitus / Y. Su [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2014. – Jun. – № 7 (6). – P. 1752–1756. doi: 10.3892/etm.2014.1637.

51. Wang, Q. A randomized controlled clinical trial of combination therapy for type 2 diabetes by vildagliptin, metformin, and α -glucosidase inhibitor / Q. Wang, Y. Su, L. Lv. // *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 420–425.

52. Filipova, E.P. Comparative analysis of therapeutic efficiency and costs (experience in Bulgaria) of oral antidiabetic therapies based on gli-tazones and gliptins / E.P. Filipova, K.H. Uzunova, T.Y. Vekov // *Diabetol Metab Syndr.* – 2015. – Jul. – № 16 (7). – P. 63. doi: 10.1186/s13098-015-0059-7. eCollection 2015.

53. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents / C.J. Li [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2014. – May 31. – № 6. – P. 69. doi: 10.1186/1758-5996-6-69. eCollection 2014.

54. Comparison of Vildagliptin and Pioglitazone in Korean Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin / J.H. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2016. 0 № 40. – P. 230–239.

55. Protective Effects of Vildagliptin against Pioglitazone-Induced Bone Loss in Type 2 Diabetic Rats / Y.S. Eom [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Dec 20. – № 11 (12):e0168569. doi: 10.1371/journal.pone.0168569. eCollection 2016.

56. Северина, А.С. Тиазолидиндионы: польза или риск? / А.С. Северина // *Сахарный диабет.* – 2007. – № 4. – С. 58–62.

57. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with Type 2 diabetes / D. Serra [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – Jul. – № 46 (7). – P. 349–64.

58. Петунина, Н.А. Сравнительный анализ качества жизни пациентов на канаглифлозине и ингибиторе ДПП-4 / Н.А. Петунина, А.Л. Терехова, Е.В. Гончарова // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 511–517. doi: 10.14341/DM7949.

59. Scheen, A. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Di-

abetes / A. Scheen // J. Clin Pharmacokinet. – 2017. – № 56 (7). – P. 703–718. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0498-9>.

60. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production / A. Merovci [et al.] // J Clin Invest. – 2014. – № 124 (2). – P. 509–14.

61. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients / E. Ferrannini [et al.] // J Clin Invest. – 2014. – № 124 (2). – P. 499–508.

62. Chakraborti, C.K. The potential role of vildagliptin in the management and prevention of type 2 diabetes mellitus / C.K. Chakraborti // Indian J Pharmacol. – 2008 Jan. – № 40 (1). – P. 10–14. doi: 10.4103/0253-7613.40482.

63. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats / P. Sa-Nguanmoo [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2017. – Oct. 15. – № 333. – P. 43–50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.

ГЛАВА 4.

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СИНЕРГИЗМ МЕТФОРМИНА И ВИЛДАГЛИПТИНА

4.1. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И СД 2-ГО ТИПА

4.1.1. ПОНЯТИЕ «ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС». МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ СД 2-ГО ТИПА

«Окислительный стресс» как понятие был введен Хельмутом Зиссом в 1991 году и принят официально в 1995-м. Согласно определению, данному в PubMed, оксидативный стресс — это нарушение баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, которое может привести к повреждению [1]. Окислительный стресс, возможно, не является симптомом в начале заболевания, а, скорее всего, является патогенетическим фактором, лежащим в основе заболевания и способствующим прогрессированию болезни [2]. Наглядным примером служит патогенез сахарного диабета. Свободные радикалы генерируются в условиях гипергликемии и подавления активности ферментов гликолиза, а глюкоза окисляется по шести альтернативным путям [3].

Аутоокисление глюкозы и ее метаболитических интермедиатов способствует образованию реакционноспособных дикарбонильных сахаров — метилглиоксали и 3-дезоксиглюкозона. В результате запускается процесс неферментативного гликозилирования белков с образованием активных форм кислорода. Избыток АФК инициирует апоптоз клетки, что подтверждает взаимосвязь окислительного и карбонильного стресса [2, 4–15]. Активация полиольного пути метаболизма глюкозы приводит не только к генерации свободных радикалов, но и к снижению активности восстановленного глутатиона — основного антиоксиданта клетки. При утилизации глюкозы по гексозаминовому пути образуется устойчивый продукт — уридинфосфат-N-ацетилглюкозамин, который может

участвовать в гликировании белков по остаткам серина и треонина, что способствует генерации АФК. Также в условиях гипергликемии происходит избыточное образование диацилглицерола с последующей активацией протеинкиназы С, что способствует карбонильному стрессу из-за накопления триозофосфатов [4, 5].

Накопление триозофосфатов способствует накоплению метилглиоксала, глиоксала и 3-дезоксиглюкозона токсичных α -оксоальдегидов. Эти карбонильные производные присоединяются к аминокислотным остаткам, формируя конечные продукты неферментативного гликозилирования (КПНГ). КПНГ ингибируют активность антиапоптического и антиоксидантного белка теплового шока (HS P27) [16, 17].

Помимо избыточной продукции прооксидантов также наблюдается истощение антиоксидантов [3, 18]. Восстановление глутатиона — основного антиоксиданта клетки — задерживается в присутствии высокого уровня глюкозы [2]. Вследствие изменения концентрации ионов некоторых металлов, в том числе цинка и марганца, изменяется активность СОД.

Гипергликемия и активация полиольного пути провоцируют снижение уровня восстановленного глутатиона, который способен деактивировать метилглиоксаль путем превращения его в лактат. Данный процесс объединяют окислительный и карбонильный стрессы [3, 18].

4.1.2. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА

Митохондрии производят основную массу АТФ путем окислительно-го фосфорилирования. В норме 1–5% кислорода, используемого митохондриями, преобразуются в супероксидные анион-радикалы, являющиеся предшественниками других АФК, таких как пероксид водорода и радикалы гидроксила. Также АФК реагируют с оксидом азота внутри митохондрий, повышая концентрацию высокоактивного пероксинитрита [19].

Утечке и повреждающему действию АФК противостоят защитные системы митохондрий, состоящие из ферментативных (марганцевая супероксиддисмутаза (MnСОД), каталаза и глутатионпероксидаза) и неферментативных антиоксидантов. При сахарном диабете в митохондриях в больших количествах образуется супероксид-радикал [20]. Митохондрии перестают выполнять роль сигнальных регуляторных органелл (своевременный апоптоз, регуляция транскрипции и так далее) и начинают провоцировать лавинообразное высвобождение свободных радикалов [21]. В результате инактивации глицеральдегидфосфат дегидрогеназы в митохондрии поступают токсичные продукты обмена, что возобновляет генерацию СР, приводя к глюкозотоксичности через усиленное гликозилирование и повышение активности протеинкиназы С [6, 19].

Митохондриальный стресс [16, 17] вместо регуляторной функции приводит к разрушению ДНК, активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [10]. Данные изменения инактивируют ключевой фермент гликолиза-глицеральдегидфосфат дегидрогеназу, что блокирует гликолиз на уровне триозофосфатов и направляет глюкозу на окисление по альтернативному пути, стимулируя образование диацилглицерола, активируя протеинкиназу С [22].

В результате действия окислительного стресса возникают мутации в генах митохондриальной ДНК (мтДНК). Согласно расчету, за сутки клетка подвергается 10 000 окислительным ударам. При этом повреждения и мутации мтДНК наиболее опасны, чем изменения ядерной и теломерной ДНК. В частности, мутации в мтДНК возникают в 16 раз чаще ядерной [23].

Все больше и больше заболеваний связывают с мутациями мтДНК. Общее для всех нарушений — окислительное поражение и мутации генов мтДНК, кодирующих структуру субъединиц дыхательных ферментов, приводящие к такой сборке дыхательной цепи, что при дыхательном цикле вызывает генерацию еще большего количества АФК. Повторение этого цикла связано с усилением генерации СР и замедляет производство АТФ, что ведет к дальнейшему поражению как самой митохондрии, так и мтДНК [23].

В этом и состоит так называемая теория «порочного круга» окислительных повреждений мтДНК [24], что вносит значительный вклад в процессы старения и апоптоза.

Митохондрии, испытывающие окислительный стресс, играют критическую роль в качестве триггера и медиатора апоптоза. Апоптоз — исключительно сложный, многостадийный, каскадный процесс, в который вовлечена экспрессия многих десятков генов и биохимических процессов, находящихся под контролем клеточного белка р53, условно называемого супрессором опухолей. Молекулярные механизмы влияния окислительного стресса на белки-регуляторы апоптоза были изучены ранее [25].

Однако взаимосвязи окислительного стресса у больных СД 2-го типа в дебюте заболевания с мутациями мтДНК генов и апоптозом в литературе уделено недостаточно внимания.

4.1.3. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И КОНЦЕПЦИЯ «МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ» У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА

Исследователями была выдвинута гипотеза о связи развития осложнений СД 2-го типа с наличием так называемой «метаболической памяти» [26, 27]. Возможные механизмы формирования «памяти» — неферментативное гликозилирование белков, липидов, лавинообразное

увеличение содержания АФК и метаболитов оксида азота, повреждение мтДНК, а также в последнее время и деметилирование ДНК, вызванное гипергликемией [28].

Для формирования «метаболической памяти» очень важна митохондриальная продукция супероксид-аниона при гипергликемии [20]. Хроническая гипергликемия повреждает митохондрии путем гликирования митохондриальных протеинов [29]. Метилглиоксаль реагирует с аргинином, лизином, сульфгидрильными группами протеинов, аминокислотами, образуя КПНГ. Также метилглиоксаль способен ингибировать митохондриальное дыхание и трансформировать митохондриальные протеины. Эти протеины становятся чувствительными к наличию супероксид-аниона, независимо от уровня гипергликемии, и участвуют в формировании «метаболической памяти» [30, 31].

Генерация радикалов трансформированными гипергликемией митохондриальными белками — это ключевой фактор в развитии отсроченных осложнений сахарного диабета даже при достижении целевых значений гликемии.

Главным объектом исследования при изучении влияния СРО на организм явился процесс ПОЛ, который подвергает изменению молекулы биомембран. Однако СРО нельзя считать строго специфичным по отношению к липидам клетки, активные формы кислорода также вызывают и окислительную модификацию белков. Существует мнение, что именно белковая составляющая мембран клеток подвергается атаке АФК. Подтверждением этого может служить феномен «молекулярной памяти липидов», открытый советскими учеными Е. М. Крепе, Л. Д. Бергельсоном и Р. П. Евстигнеевой (2005). Предполагают, что разнообразные непродолжительные реакции и изменения, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, в дальнейшем отражаются на функционировании бислоя фосфолипидов мембраны. После воздействия определенного агента на мембранный белок-рецептор изменяется конформация или целостность белка и провоцируются изменения белок-липидных контактов, состояние липидов, окружающих белок. Даже после удаления агента сохраняются и продолжают формироваться изменения в липидном бислое, распространяясь все дальше от центра. Таким образом, «память» липидов сохраняет, перерабатывает, усиливает и транслирует сигнал, передаваемый из внешней среды на клеточную мембрану. Подтверждением первичности ОМБ является наличие выраженных изменений при окислительном стрессе в области аннулярных липидов, которые непосредственно связаны с рецепторами мембраны. При инкубации арахидоновой кислоты с окисленно модифицированным

белком *in vitro* наблюдается образование двух чрезвычайно активных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида и 4-гидроксиноненаля. Таким образом, можно сделать вывод, что именно окисленный белок провоцирует начало трансформации липидов мембраны [32].

4.1.4. ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Активные формы кислорода приводят к образованию окисленных азотистых оснований, вызывающих мутации с заменой оснований. Некоторые модифицированные основания способствуют блокированию ДНК полимераз, то есть остановке репликационной вилки. В образующейся дочерней цепи возникают мутации. Наиболее распространенным окисленным основанием является 8-оксогуанин (8-охо-G), который преимущественно связывается с аденином, а не с цитозином, что приводит к трансверсии пары гуанин–цитозин в тимин–аденин после репликации ДНК. Наиболее опасно образование 8-охо-G в промоторных областях ДНК, где располагаются участки, наиболее богатые гуанин–цитозин парами. Кроме того, окисление гуанина затрудняет клеточную дифференцировку. При образовании 8-охо-G в последовательности узнавания наблюдается ингибирование связывания транскрипционных факторов. Также окисление гуанина в ДНК повышает иммуногенность ДНК [33].

Еще одной группой окислителей ДНК являются активные формы азота, основным представителем которых является пероксинитрит (ONO_2^-). Это продукт взаимодействия оксида азота NO (сосудистого релаксанта и нейротрансмиттера) с супероксид-анион-радикалом O_2^- . Его протонированная форма ONO_2H крайне опасна для ДНК. Активные формы азота приводят к разрывам цепей ДНК, окислительным повреждениям оснований, дезаминированию гуанина и аденина, образованию 8-нитро-дезоксигуанозина.

Супероксид-анион ингибирует различные ферменты репарации ДНК, такие как человеческая 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза (hOGG1), которая удаляет 8-охо-G. Таким образом, он не только стимулирует образование пероксинитрита, но и ингибирует репарацию вызванных им повреждений.

В процессе разложения липидных пероксидов или аутоокисления глюкозы образуются активные виды карбонила, глиоксаль и метилглиоксаль. Глиоксаль вызывает повреждение дезоксирибозы. Мутагенными ДНК-аддуктами являются гликозилированный дезоксицитидин и глиоксаль. Метилглиоксаль образует с ДНК циклический аддукт. Глиоксаль способен приводить к разрывам нитей ДНК, а метилглиоксаль — к перекрестным сшивкам ДНК [33].

4.1.5. ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА

Высокий уровень СРО отмечен еще на стадиях нарушенной толерантности к глюкозе [3, 18]. Активация свободнорадикального окисления отмечена как при впервые диагностированном, так и при длительном течении СД 2-го типа [34, 35].

У больных сахарным диабетом в стадии декомпенсации содержание диеновых конъюгатов в эритроцитах на 37%, а в плазме — на 27% превышает уровень в группе сравнения [34, 35]. Также сообщается о значительной активации процесса свободнорадикального окисления в плазме крови и эритроцитах у больных СД 2-го типа [36].

О. В. Занозиной (2010) показано, что активация СРО статистически значимо по сравнению с контролем присутствует даже при компенсированном недлительно текущем СД 2-го типа. Интенсивность СРО была увеличена на 27%, а ОАА снижена на 32%. Содержание ДК, ТК, МДА у этих пациентов превышало содержание аналогичных молекулярных продуктов у пациентов из группы сравнения на 51%, 73,3%, 64% соответственно. При достижении компенсации углеводного обмена происходит достоверное снижение содержания молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ДК на 35%, ТК на 14,69%, МДА на 49,1%). Одновременно отмечается повышение содержания СОД на 80,5% [37].

Вместе с тем, согласно данным А. И. Ляйфер с соавт. (1993), при СД компенсация обменных процессов не нормализует реакции ПОЛ, но благоприятно влияет на систему антиоксидантной защиты [38]. Нормализация гликемии без учета сопутствующих факторов не способна противостоять ОС. Даже при компенсации показатели ОС превышают эти значения у здоровых лиц [37]. Кроме того, в эксперименте показано, что нормализация гликемии после шести месяцев плохого контроля значимо не изменяет уровень окислительного стресса и оксида азота в сетчатке и хороший гликемический контроль не оказывает эффекта. Те же результаты получены и в отношении почек [39].

Следовательно, критичными являются изменения в системе антиоксидантной защиты и СРО в самом дебюте заболевания. Крайне важно как можно раньше достичь компенсации углеводного обмена. В противном случае генотоксический эффект гипергликемии формирует «метаболическую память» и будет служить постоянным источником свободных радикалов.

Окислительная модификация белков используется в настоящее время как один из наиболее надежных индикаторов глубины поражения тканей при свободнорадикальном окислении. Длительно живущие

молекулы могут быть использованы как специфический сенсор для определения окислительного стресса, причем для оценки состояния можно использовать как весь спектр белков, так и конкретные соединения [32].

Данные по этому вопросу у больных СД 2-го типа в дебюте заболевания единичны. О. В. Занозиной (2010) было показано, что у пациентов с недлительно текущим СД 2-го типа статистически значимо повышено содержание как ранних маркеров окислительной деструкции белка в покое (АДФГс) (на 33%), так и индуцированных (АДФГи) (на 75%). Содержание поздних маркеров окислительной деструкции белка (КДФГс) даже в покое превышало таковую в группе сравнения на 80%, а при индукции возрастало в 2 раза [37].

4.1.6. АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА

В норме свободнорадикальные процессы уравновешены системой — ферментативной и неферментативной — антиоксидантов. Существуют различные точки зрения на содержание антиоксидантов у больных СД 2-го типа.

Биологическая роль антиоксидантных ферментов очень разнообразна. С одной стороны, снижение активности СОД более чем на 50% в эксперименте приводит к неуправляемому свободнорадикальному окислению и гибели клетки [40]. С другой стороны, элиминирование супероксид-аниона, например, не так важно, как устранение перекиси водорода — более сильного окислителя, образующего гидроксильный радикал. Поэтому гиперактивность СОД в отсутствие КАТ и ГПО также является нежелательной, поскольку может спровоцировать образование СР при активации реакции Фентона с образованием гидроксид-аниона. В то же время СОД не дает взаимодействовать супероксид-аниону с оксидом азота, препятствуя образованию пероксинитрита (ONOO-) — более опасного окислителя, чем перекись водорода. В этом заключается и вазопротективный эффект фермента. Cu, Zn СОД также способна в присутствии восстановленного глутатиона индуцировать продолжительную генерацию оксида азота — эндогенного вазодилатора. Существует также мнение, что СОД необходима для защиты восстановленного внутриклеточного глутатиона, который является ловушкой для СР, и для защиты крайне чувствительной нитрогеназы. Таким образом, СОД является первым этапом ферментативного разложения АФК.

Разложение перекиси водорода, образовавшейся в результате действия СОД, осуществляется КАТ. В норме каталазная активность

в 10 000 раз выше пероксидазной. Существует мнение, что каталаза не является жизненно важным ферментом. Подтверждением этому является наследственное заболевание акаталаземия, синдром Такахары — отсутствие фермента КАТ. У многих таких лиц никаких клинических проявлений заболевания нет, кроме язвенных поражений десен. Однако существуют данные о том, что дефицит каталазы приводит к накоплению пероксида водорода в β -клетках поджелудочной железы, так как не инактивируются продукты, образовавшиеся в реакции с СОД.

Таким образом, можно сказать, что снижение каталазной активности может привести к дисфункции инсулярного аппарата, а в дальнейшем и к диабету. Это предположение подтверждает одно из исследований, посвященное изучению связи акаталаземии и склонности к диабету [41]. Однако данные исследований не могут дать однозначного ответа о роли КАТ в патогенезе того или иного заболевания [3, 18].

По мнению одних авторов, значимых различий по активности СОД и ГПО в группе пациентов с СД 2-го типа и группой сравнения не найдено [42, 43]. При проведении экспериментов *in vivo* и *in vitro* при инкубации эритроцитов с МДА и метилглиоксалем значительно снижается активность СОД и КАТ [44].

В других исследованиях обнаружено значительное увеличение активности СОД совместно с ПОЛ [45]. Еще в одном исследовании отмечено увеличение активности ГПО и СОД [46]. Обширное сравнительное исследование показало, что при СД 2-го типа активность СОД, ГПО и КАТ выше, чем при СД 1-го типа, но ниже, чем в группе сравнения. Однако повреждения ДНК сильнее и репарация ДНК хуже при СД 2-го типа, чем при СД 1-го типа, что подтверждает вышеизложенную теорию о генотоксичности и «метаболической памяти» [47, 48].

Церулоплазмин является транспортным белком для ионов меди, а также участвует в метаболизме железа, антиоксидантной защите, свертывании крови и тканевом ангиогенезе. Ранее было доказано, что длительная гипергликемия, в частности, ее показатель — гликированный гемоглобин, положительно коррелирует с уровнем церулоплазмينا. В свою очередь, повышенный уровень церулоплазмينا отрицательно коррелирует с уровнем оксида азота у пациентов с СД 2-го типа, что ассоциируется с макро- и микроангиопатиями [49].

В другом исследовании выявлена отрицательная корреляция между уровнем глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2-го типа и церулоплазмينا, а также с суммой тиолов. Более того,

тиольные группы положительно коррелировали с уровнем церулоплазмينا [50–52].

При инкубации церулоплазмينا с метилглиоксалем наблюдается интенсивная агрегация белковых молекул, высвобождение ионов меди и в конечном счете, потеря энзиматической активности. Данные нарушения могут объяснить внутриклеточные повреждения, которые имеют место у пациентов с СД, так как церулоплазмин играет важную роль в защите клеток от АФК за счет своей железооксидазной и тиол-зависимой пероксидазной активности. Более того, высвобожденные ионы меди провоцируют СРО макромолекул. Содержание церулоплазмينا может повышаться при воспалении, травме и ОС, играя роль острофазового белка, либо резко снижаться из-за коагуляции с высвобождением ионов металла [53]. Также ранее было показано, что ацетилацетон — источник метилглиоксала в организме — также способен вызывать коагуляцию церулоплазмينا и потерю им антиоксидантных свойств [54].

Данные некоторых исследований свидетельствуют о повышении уровня антиоксидантов (СОД, церулоплазмин, глутатион-S-трансфераза) одновременно с увеличением содержания продуктов ПОЛ как об адаптационном ответе организма, который ведет к дальнейшему истощению запасов его АОС и интенсификации окислительного стресса [55]. Однако в других исследованиях доказано, что у пациентов с неосложненным СД 2-го типа уровень церулоплазмينا и общая антиоксидантная активность повышены, несмотря на отсутствие осложнений [56, 57].

Гаптоглобин — это маркер системного воспаления, роль которого в организме при СД до сих пор остается не уточненной. Например, гаптоглобин способен защищать липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) от индуцированного медью (которая, возможно, выделилась при коагуляции церулоплазмينا) окисления [58]. В опыте на животных показано антиоксидантное действие гаптоглобина на начальных этапах развития диабета [59].

Гаптоглобин и церулоплазмин находятся в постоянном динамическом балансе друг с другом. Чем больше церулоплазмينا, тем меньше должно быть гаптоглобина, и наоборот. Имеются данные, что такое равновесие наблюдается как на количественном уровне, так и на качественном, то есть зависит от полиморфизма генов [60–62]. Однако не все осложнения могут коррелировать с генотипом гаптоглобина. Доказано, что нарушение функции почек никак не связано с уровнем и генотипом гаптоглобина у пациентов с СД [51].

4.2. ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ВИЛДАГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 2-ГО ТИПА

Исследование проведено с использованием клинической базы ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» и ФБОУ ВО «ПИМУ». Обследовано 160 человек, в том числе 80 пациентов с СД 2-го типа, соблюдавших предписанную Алгоритмами диетотерапию.

Пациентам первой группы (40 человек) был назначен метформин в дозе 1700 мг/сут. Пациентам второй группы (40 человек) назначена комбинация вилдаглиптина в дозе по 50 мг 2 раза в сутки и метформин в дозе 1000 мг/сут.

4.2.1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИИ, ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 2-ГО ТИПА

Статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина относительно исходного наблюдалось через три месяца примерно с одинаковой эффективностью при монотерапии метформином и при комбинированной терапии с вилдаглиптином. Уровень глюкозы плазмы натощак снизился примерно одинаково и статистически значимо за три месяца терапии в обеих группах примерно на 20% относительно исходного уровня. Также значимо уменьшилась постпрандиальная гликемия в обеих группах приблизительно на 22% (табл. 1). Таким образом сопоставимый антигипергликемический эффект достигался при значительно более низкой дозе метформина при достаточной переносимости препарата.

Однако стоит отметить, что при сравнимом гликемическом эффекте комбинированное применение вилдаглиптина и метформина имеет преимущество в ограничении окислительного стресса, что способствует затормаживанию прогрессирования как самого СД, так и диабетических осложнений, связанных со свободнорадикальным окислением.

4.2.2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 2-ГО ТИПА

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что при сочетанном применении метформина и вилдаглиптина интенсивность свободнорадикальных процессов значимо снизилась, в отличие от монотерапии метформином (на 12% — после двух недель терапии, на 17% — после трех месяцев) (табл. 2).

Таблица 1.

Динамика гликемических показателей пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии (Ме [25p;75p])

Класс		Метформин (n = 40)		Метформин + вилдаглиптин (n = 40)	
		до начала терапии	через три месяца терапии	до начала терапии	через три месяца терапии
HbA _{1c} , %		7,10 [6,70; 7,40]	6,00 [5,90; 6,20]*	7,25 [7,00; 7,50]	6,10 [6,00; 6,40]*
С-пептид, нг/мл		2,90 [2,15; 3,82]	1,53 [0,23; 3,09]	2,76 [1,20; 3,24]	1,18 [0,92; 1,38]
Гликемия, ммоль/л	натощак	7,20 [6,30; 8,20]	5,80 [5,00; 6,20]*	7,60 [6,40; 9,90]	6,10 [5,60; 6,50]*
	после еды	10,30 [8,70; 12,00]	8,08 [6,10; 9,00]*	10,00 [8,00; 13,4]	7,78* [7,40; 10,30]

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с данными до начала терапии.

Таблица 2.

Динамика показателей СРО и ОАА у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии (Ме [25p;75p])

Класс	Метформин (n = 40)			Метформин + вилдаглиптин (n = 40)		
	до начала терапии	через две недели терапии	через три месяца терапии	до начала терапии	через две недели терапии	через три месяца терапии
I _{max} , mV	1,94 [1,76; 2,07]	1,77 [1,74; 1,82]	1,89 [1,77; 1,96]	2,10 [1,99; 2,23]	1,85 [1,51; 2,13]*	1,74 [1,67; 1,82]*
ОАА, отн. ед.	0,0615 [0,0587; 0,0749]	0,0671 [0,0667; 0,0883]	0,0830 [0,0704; 0,0978]	0,0635 [0,0611; 0,0800]	0,0940 [0,0647; 0,1057]	0,0797 [0,0638; 0,0943]
tga2	-63,00 [-67,50; -59,5]	-60,00 [-61,00; -37,50]*	-58,35 [-63,00; -55,5]*	-69,00 [-84,00; -66,50]	-60,50 [-65,50; -47,75]*	-58,85 [-67,50; -51,00]*

Примечание: I_{max} — максимальная интенсивность свечения, tga2 — тангенс альфа (напряженность АОС), * — статистическая значимость различий по сравнению с данными до начала терапии.

Общая антиоксидантная активность при комбинированной терапии уже после двух недель терапии становится более высокой, чем при монотерапии метформином. Объяснением данного явления служит изменение состояния ферментативной и неферментативной антиоксидантных систем. В группе метформина не наблюдалось статистически значимых изменений как в ферментативной, так и в неферментативной антиоксидантных системах в течение всего периода наблюдений (табл. 3), за исключением отношения гаптоглобин/церулоплазмин, что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что под влиянием метформина изменения показателей АОС не достигают статистически значимых значений [63].

Таблица 3.

Динамика показателей ферментативной и неферментативной АОС у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии (Ме [25p;75p])

Класс	Метформин (n = 40)			Метформин + вилдаглиптин (n = 40)		
	до начала терапии	через две недели терапии	через три месяца терапии	до начала терапии	через две недели терапии	через три месяца терапии
СОД, ед. акт./ мг Нб мин	176,56 [114,00; 235,23]	157,84 [117,02; 193,46]	145,37 [96,81; 196,93]	165,46 [142,35; 194,82]	119,62 [125,41; 194,35]	166,59 [145,00; 191,00]
КАТ, ед. акт./ мг Нб мин	20,54 [14,07; 26,63]	20,56 [19,55; 32,73]	26,36 [16,59; 46,89]	29,02 [15,91; 43,62]	40,93 [33,92; 46,83]*	57,59 [21,63; 63,69]*
церу- лоплаз- мин, мг/дл	32,92 [27,60; 37,80]	21,35 [20,00; 27,20]	39,80 [12,66; 50,00]	34,00 [28,50; 55,40]	48,00 [19,00; 56,76]	41,90 [40,00; 49,80]
гапто- глобин, мг/дл	136,63 [113,14; 175,86]	121,17 [114,15; 216,53]	117,99 [98,00; 199,35]	134,21 [121,87; 163,75]	84,21 [64,75; 104,68]*	54,00 [47,77; 62,00]*

Примечание: * — статистическая значимость различий относительно данных от начала терапии.

При комбинированном применении вилдаглиптина и метформина произошло резкое увеличение активности каталазы на 41% после двух недель терапии и на 98% после трех месяцев терапии. Также отмечено снижение уровня гаптоглобина на 37% после двух недель терапии и на 60% после трех месяцев терапии (табл. 3).

Однако при этом показатель гаптоглобин/церулоплазмин при монотерапии метформином после двух недель терапии увеличился на 36%, а затем снизился на 28% от исходного уровня. При комбинированном применении вилдаглиптина и метформина происходит стабильное снижение данного показателя на 56% после двух недель терапии и на 67% после трех месяцев терапии от исходного уровня (рис. 1). Становится очевидно, что в группе комбинированной терапии показатель гаптоглобин/церулоплазмин снижается эффективнее.

Показатель гаптоглобин/церулоплазмин отражает сдвиг равновесия окислительно-восстановительных процессов ввиду проявления прооксидантных свойств гаптоглобина в условиях окислительного стресса.

Таким образом, вилдаглиптин в комбинации с метформином значительно ограничивает окислительный стресс, вследствие чего прооксидантная активность гаптоглобина снижается, «порочный круг» разрывается.

При применении только метформина наблюдается лишь тенденция к снижению содержания спонтанных продуктов окисления белков, как ранних, так и поздних, относительно исходного уровня. Концентрация индуцированных продуктов окислительной модификации белков также практически не изменилась. В группе комбинированной

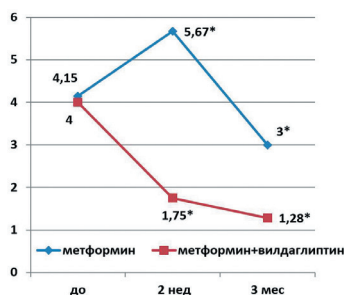


Рис. 1. Динамика показателя гаптоглобин/церулоплазмин у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии.

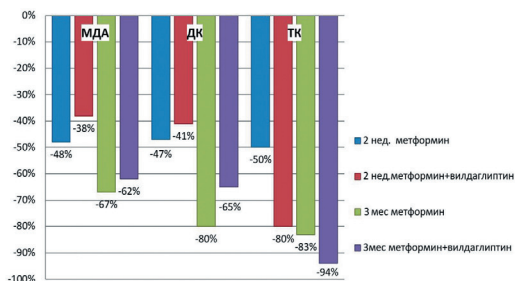


Рис. 2. Разность эффективности ограничения ПОЛ у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии.

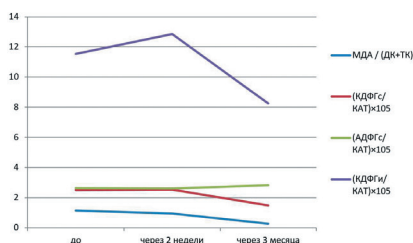


Рис. 3. Динамика показателей коэффициентов направленности ПОЛ и ОМБ у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии метформином.

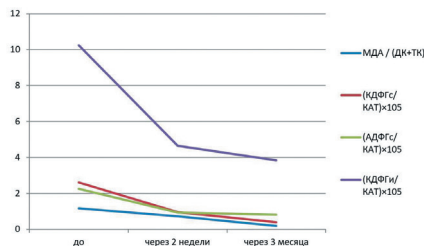


Рис. 4. Динамика показателей коэффициентов направленности ПОЛ и ОМБ у пациентов с СД 2-го типа в процессе терапии вилдаглиптином и метформином.

Примечание: * — статистическая значимость различий между показателями в процессе терапии по отношению к исходным данным.

терапии значительно снизился уровень спонтанных АДФГ на 33% после двух недель терапии и на 56% через три месяца терапии от исходного уровня.

Разность в динамике уменьшения реакций образования продуктов перекисного окисления липидов в процессе терапии в обеих группах отражена на рисунке 2. Динамика уменьшения образования продуктов ПОЛ в двух обследованных группах сопоставима. При этом обращает на себя внимание более существенное снижение уровня ТК при комбинированном применении вилдаглиптина и метформина по сравнению с монотерапией метформином.

При применении одного лишь метформина динамика коэффициентов ПОЛ и ОМБ является несущественной, за исключением коэффициента направленности ПОЛ, который уменьшился статистически значимо после трех месяцев терапии относительно исходного уровня на 76% (рис. 3). В группе комбинированной терапии коэффициент направленности ПОЛ (МДА / (ДК+ТК)) статистически значимо снизился уже после двух недель терапии на 37% и 83% после трех месяцев терапии относительно исходного уровня. Кроме того, статистически значимо уменьшились еще три показателя направленности ОМБ после трех месяцев комбинированной терапии по отношению к исходному уровню: (КДФГс/КАТ)×10⁵ — на 85%, (АДФГс/КАТ)×10⁵ — на 64%, (КДФГи/КАТ)×10⁵ на — 62%. Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном ограничении окислительного стресса при комбинированном применении метформина и вилдаглиптина (рис. 4).

Согласно полученным данным динамики исследованных показателей, комбинированное применение вилдаглиптина и метформина эквивалентно по сахароснижающей эффективности монотерапии метформином. Однако сочетание двух данных препаратов превысило монотерапию по эффективности ограничения процесса ПОЛ, статистически значимо снижало образование ранних окисленно-модифицированных белков, что особенно важно для предотвращения формирования «памяти липидов», также существенно увеличило активность фермента АОС каталазы и снизило содержание гаптоглобина как прооксиданта. Данные результаты подтвердили предложенные нами и рассчитанные коэффициенты направленности ПОЛ и ОМБ.

4.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вилдаглиптин — один из первых представителей ингибиторов ДПП-4. Препарат хорошо изучен и доказал свою эффективность и безопасность. Среди представителей данного класса существуют только различия в фармакокинетике, так как динамика сахароснижающего действия одинакова. Преимуществом вилдаглиптина является его низкий потенциал фармакологических взаимодействий с другими препаратами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний. Более того, вилдаглиптин способен снизить побочные эффекты некоторых препаратов.

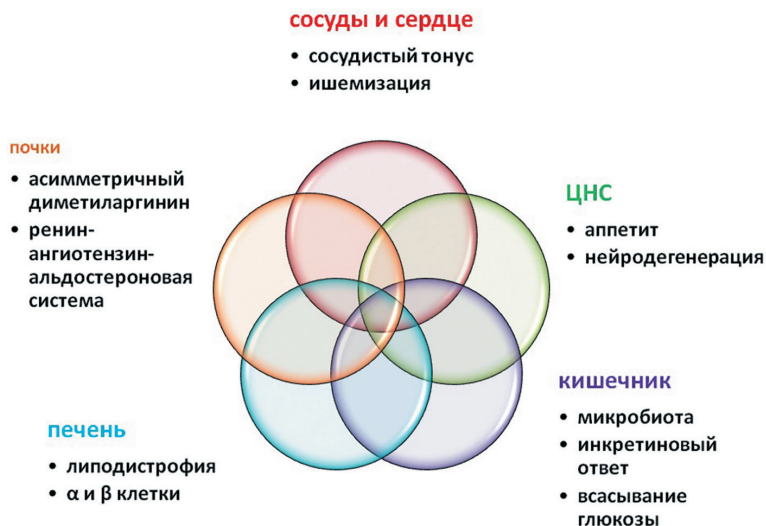


Рис. 5. Органы-мишени для воздействия комбинации вилдаглиптина и метформина.

Результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования «ФОРСАЙТ-СД2» показали, что большая часть пациентов с СД 2-го типа — это люди старше 60 лет, при этом пациентов старше 65 еще больше [64]. Таким образом, необходимо учитывать тот факт, что сахароснижающий препарат должен быть безопасен для данной категории пациентов. А вилдаглиптин является единственным безопасным и эффективным глиптином, применяемым у пациентов в возрасте даже более 75 лет. Также необходимо отметить, что вилдаглиптин успешно применяется и у пациентов среднего возраста. Во многих исследованиях доказаны плеiotропные эффекты вилдаглиптина, которые способствуют замедлению прогрессирования как самого сахарного диабета, так и его осложнений. Особенное место занимает комбинированная терапия вилдаглиптина и метформина, так как доказан не только фармакодинамический, но и фармакокинетический синергизм этих двух препаратов.

Рационально подобранная комбинация антигипергликемических средств с учетом особенностей действия позволяет не только добиваться целевых значений гликемии, но и снизить риск побочных эффектов, которые отрицательно сказываются не только на эффективности терапии, но и на течении заболевания.

Эффективность и зачастую необходимость стартовой комбинированной терапии с развитием понимания патогенетических звеньев сахарного диабета 2-го типа признается с течением времени многими специалистами, что находит отражение как в научных обзорах [65, 66], так и в пересмотренных и обновляемых руководствах и алгоритмах [67] (рис. 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
2. Baynes, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes / J.W. Baynes // Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 405–412.
3. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская // М.: Медицина, 2005. – 512 с.
4. Ланкин, В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3. – № 1. – С. 60–67.
5. Ланкин, В.З. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
6. Недосугова, Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.03; 03.00.04 / Недосугова Людмила Викторовна. – Москва, 2006. – 375 с.
7. Che, W. Selective induction of heparin-binding epidermal growth factor by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in rat smooth muscle cells: the involvement of reactive oxygen species formation methylglyoxal and a possible implication for atherogenesis in diabetes / W. Che // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 18453–18459.
8. Clark, A. Islet amyloid, increased α -cells, reduced β -cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes / A. Clark // Diabetes Res. – 1988. – Vol. 9. – P. 151–159.
9. Du, X. Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells / X. Du // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1049–1057.
10. Du, X.L. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF κ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? / X.L. Du, K. Stockklauser-Färber, P. Rösen // Free Radic Med Biol. – 1999. – Vol. 27. – P. 752–763.
11. Federici, M. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program / M. Federici // Diabetes. – Vol. 50. – P. 1290–1301.
12. Lyons, T.J. Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis /

T.J. Lyons, A.J. Jenkins // *Diabetes Rev.* – 1997. – Vol. 5. – № 4. – P. 365–391.

13. Induction of apoptosis cell death is methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in macrophage – derived cell lines / A. Okado [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 225. – P. 219–224.

14. Protein Carbonylation as a novel Mechanism in Redox Signaling Molecular Medicine / C.M. Wong [et al.] // *Circulation Research.* – 2008. – Vol. 102. – № 2. – P. 310–318.

15. Yan, S.F. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications / S.F. Yan, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // *Nat Clin Pract Endocri Metab.* – 2008. – Vol. 4. – P. 285–293.

16. Henstridge, D.C. Chaperoning to the metabolic party: The emerging therapeutic role of heat-shock proteins in obesity and type 2 diabetes / D.C. Henstridge, M. Whitham, M.A. Febbraio // *Molecular Metabolism.* – 2014. – Vol. 3. – P. 781–793.

17. Aging: A mitochondrial DNA perspective, critical analysis and an update / I.N. Shokolenko [et al.] // *World journal of experimental medicine.* – 2014. – Vol. 4. – № 4. – P. 46–57.

18. Балаболкин, М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // *Сахарный диабет.* – 2002. – № 4. – С. 5–16.

19. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage / T. Nishikawa [et al.] // *Nature.* 1999. Vol. 404. – P. 787–790.

20. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P. 813–820.

21. Chandel, N.S. Mitochondria as signaling organelles / N.S. Chandel // *BMC Biology.* – 2014. – Vol. 12. – № 34. – P. 252–265.

22. Evans, J. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of type 2 Diabetes / J. Evans // *Endocrine Reviews.* – 2002. – Vol. 23. – № 5. – P. 599–622.

23. Тодоров, И.Н. Митохондрии: окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологии, процессе старения и апоптозе / И.Н. Тодоров // *Рос. хим. ж. / ж. Рос. хим. об-ва им. Д. Т. Менделеева.* – 2007. – Т. 2. – № 1. – С. 93–106.

24. Ozawa, T. Mechanism of somatic mitochondrial DNA mutations associated with age and diseases / T. Ozawa // *Biochimica et biophysica acta.* – 1995. – Vol. 1271. – P. 1770189.

25. Часовских, Н.Ю. Молекулярные механизмы апоптоза при окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16, 03.00.25 / Часовских Наталья Юрьевна. – Томск, 2009. – 45 с.

26. Garcia, S.F. Hypothesis: the «metabolic memory», the new challenge of diabetes / S.F. Garcia // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 582–586.
27. Ihnat, M.A. Hypothesis: the «metabolic memory», the new challenge of diabetes / M.A. Ihnat, J.E. Thorpe, A. Ceriello // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 582–586.
28. Ding, G.L., Huang H.F. Role for tet in hyperglycemia-induced demethylation: a novel mechanism of diabetic metabolic memory / G.L. Ding, H.F. Huang // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – № 9. – P. 2906–2908.
29. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation / M.G. Rosca [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 420–430.
30. Sivitz, W.I. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities / W.I. Sivitz, M.A. Yorek // *Antioxidants and Redox Signaling.* – 2010. – Vol. 12. – № 4. – P. 537–577.
31. Glycemic exposure, glycemic control, and metabolic karma in diabetic complications / M.C. Thomas [et al.] // *Advances in Chronic Kidney Disease.* – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. 311–317.
32. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.] // *Современные проблемы токсикол.* – 2005. – № 3. С. 20–26.
33. Zaccardi, F. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability / F. Zaccardi, D. Pitocco, G. Ghirlanda // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25. – P. 199–207.
34. Смирнова, О.М. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете / О.М. Смирнова, Т.В. Никонова // *М.* – 2003. – 40 с.
35. Смирнова, В.С. Образование 8-оксогуанина и продуктов его окисления в ДНК in vitro под действием тепла, ионов уранила и γ -излучения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.02 / Смирнова Виолетта Сергеевна. – Пущино, 2005. – 119 с.
36. Matsuda, M. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk / M. Matsuda, I. Shimomura // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigations.* – 2014. – Vol. 19. – № 2. – P. 75–88.
37. Занозина, О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.04 / Занозина Ольга Владимировна. – Нижний Новгород, 2010. – 50 с.

38. Ляйфер, А.И. Система перекисного окисления липоидов-антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий / А.И. Ляйфер, М.Н. Солун // Пробл. эндокринол. – 1993. – № 1. – С. 57–59.
39. Cohen, R.A. Endothelial dysfunction in diabetic vascular disease / R.A. Cohen // *Medicographia*. – 1997. – Vol. 19. – P. 157–161.
40. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus / G.E. McVeigh [et al.] // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35. – P. 771–776.
41. Góth, L. Acatlasemia and diabetes mellitus / L. Góth, T. Nagy // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2012. – Vol. 525. – № 2. – P. 195–200.
42. Lack of association between polymorphisms of catalase, copper-zinc superoxide dismutase (SOD), extracellular SOD and endothelial nitric oxide synthase genes and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus / O. Ukkola [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2001. – Vol. 249. – № 5. – P. 451–459.
43. Kumawat, M. Study of changes in antioxidant enzymes status in diabetic post menopausal group of women suffering from cardiovascular complications / M. Kumawat // *Clinical Laboratory*. – 2012. – Vol. 58. – № 4. – P. 203–207.
44. Lankin, V.Z. The influence of natural dicarbonils on the antioxidant enzymes activity in vitro and in vivo / V.Z. Lankin // *Biomed Khim*. – 2012. – Vol. 58. – № 6. – P. 727–736.
45. Bandeira Sde, M. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity / M. Bandeira Sde // *Oxidative Medicine and Cell Longevity*. – 2012. – Vol. 8. – № 11. – P. 293–310.
46. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients / A. Likidilid [et al.] // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2010. – Vol. 93 – № 6. – P. 682–693.
47. Parameters of oxidative stress, DNA damage and DNA repair in type 1 and type 2 diabetes mellitus / L. Pácal [et al.] // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2011. – Vol. 117 – № 4. – P. 222–230.
48. Pala, L. The «slower» the better / L. Pala, C.M. Rotella // *J Endocrinol Invest*. – 2014. – Vol. 37 – № 5. – P. 497–498.
49. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM / M. Daimon [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2009. – Vol. 386 (1). – P. 26–29. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.119.
50. Awadallah, S.M. Haptoglobin polymorphism in relation to antioxidative enzymes activity in type 2 diabetes mellitus / S.M. Awadallah,

A.R. Ramadan, M.K. Nusier // *Diabetes Metab Syndr.* – 2013. – Vol. 7. – № 1. – P. 26–31.

51. Awadallah, S.M. Association of haptoglobin phenotypes with markers of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus / S.M. Awadallah // *J Diabetes Complications.* – 2008. – Vol. 22 – № 6. – P. 384–388.

52. Copper and ceruloplasmin levels in relation to total thiols and GST in type 2 diabetes mellitus patients / A. Sarhar [et al.] // *Indian J Clin Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 74–76.

53. Jung, H.K. Oxidative Modification of Human Ceruloplasmin by Methylglyoxal: An in vitro study / H.K. Jung // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* – 2006. – Vol. 39. – № 3. – P. 335–338.

54. Dutra, F. Aminoacetone induces oxidative modification to human plasma ceruloplasmin / F. Dutra // *Chem Res Toxicol.* – 2005. – Vol. 18. – № 4. – P. 755–760.

55. Chacko, S.K. Increased ceruloplasmin and fibrinogen in type 2 diabetes corresponds to decreased anti-oxidant activity in a preliminary tertiary South Indian hospital study / S.K. Chacko, R. Cheluvappa // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2010. – Vol. 118. – № 1. – P. 64–67.

56. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus / O. Savu [et al.] // *J Int Med Res.* – 2012. – Vol. 40. – № 2. – P. 709–716.

57. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk // W.H. Tang [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32. – № 2. – P. 516–522.

58. Antioxidant role of human haptoglobin / C.F. Tseng [et al.] // *Proteomics.* – 2004. – Vol. 4. – № 8. – P. 2221–2228.

59. Jelena, A. Haptoglobin and the inflammatory and oxidative status in experimental diabetic rats: antioxidant role of haptoglobin / A. Jelena // *J Physiol Biochem.* – 2013. – Vol. 69. – № 1. – P. 45–58.

60. Janaydeh, M. The relationship between haptoglobin polymorphism and serum ceruloplasmin ferroxidase activity / M. Janaydeh, M. Hamad, S. Awadallah // *Clin Exp Med.* – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 219–223.

61. Levy, A.P. Haptoglobin: basic and clinical aspects / A.P. Levy // *Antioxid Redox Signal.* – 2010. – Vol. 12. – № 2. – P. 293–304.

62. Hypothesis-haptoglobin genotype and diabetic nephropathy / F.M. Nakhoul [et al.] // *Nat Clin Pract Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – № 6. – P. 339–344.

63. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes / D. Pavlović [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2000. – Vol. 2. – № 4. – P. 251–256.

64. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования «ФОРСАЙТ-СД 2» / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – № 19 (6). – С. 443–456.

65. Wu, D. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / D. Wu, L. Li, C. Liu // Diabetes Obes Metab. – 2014 – Jan. – № 16 (1). – P. 30–377. doi: 10.1111/dom.12174.

66. Scheen, A.J. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017 / A.J. Scheen // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2017. – Dec. – № 10 (12). – P. 1383–1394. doi: 10.1080/17512433.2017.1376652.

67. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017.

Научное издание

Занозина Ольга Владимировна, Сорокина Юлия Андреевна,
Ловцова Любовь Валерьевна, Ураков Александр Ливиевич

ГЛИПТИНЫ В ИНКРЕТИН-НАПРАВЛЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ

МОНОГРАФИЯ

Подписано к печати 26.11.2018 г.

Тираж 1000 экз.

Корректор Татьяна Андреева
Верстка и дизайн Маргарита Ламовская

Издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»
603022 Нижний Новгород, ул. Пушкина, д. 20, офис 4.
Тел.: (831) 411-19-83 (85)
E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru
www.remedium-nn.ru

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»
603022 Нижний Новгород, Окский съезд, д. 2.
Тел.: (831) 439-44-99