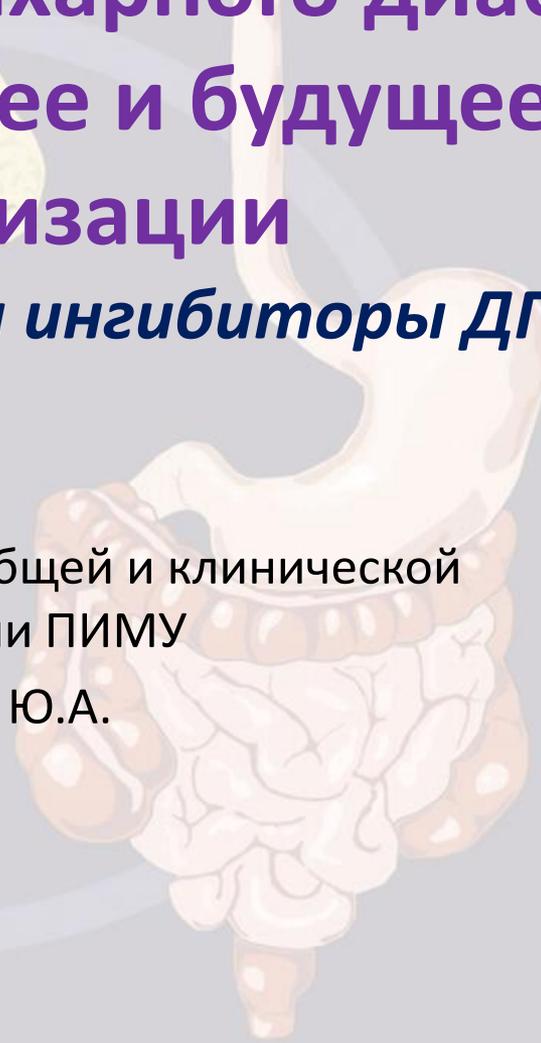


# Инкретин - направленная фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: настоящее и будущее персонализации

*Взгляд фармаколога на ингибиторы ДПП-4*

к.б.н.. доцент кафедры общей и клинической  
фармакологии ПИМУ

Сорокина Ю.А.



---

Количество людей с СД (20-79 лет) в мире и регионах в 2015 и 2040 гг.

---

Северная Америка и  
Карибский бассейн

2015 44,3 млн  
2040 60,5 млн

Европа

2015 59,8 млн  
2040 71,1 млн

Ближний Восток и  
Северная Африка

2015 35,4 млн  
2040 72,1 млн

Западная часть  
Тихого океана

2015 153,2 млн  
2040 214,8 млн

Южная и Центральная  
Америка

2015 29,6 млн  
2040 48,8 млн

Африка

2015 14,2 млн  
2040 34,2 млн

Юго-Восточная  
Азия

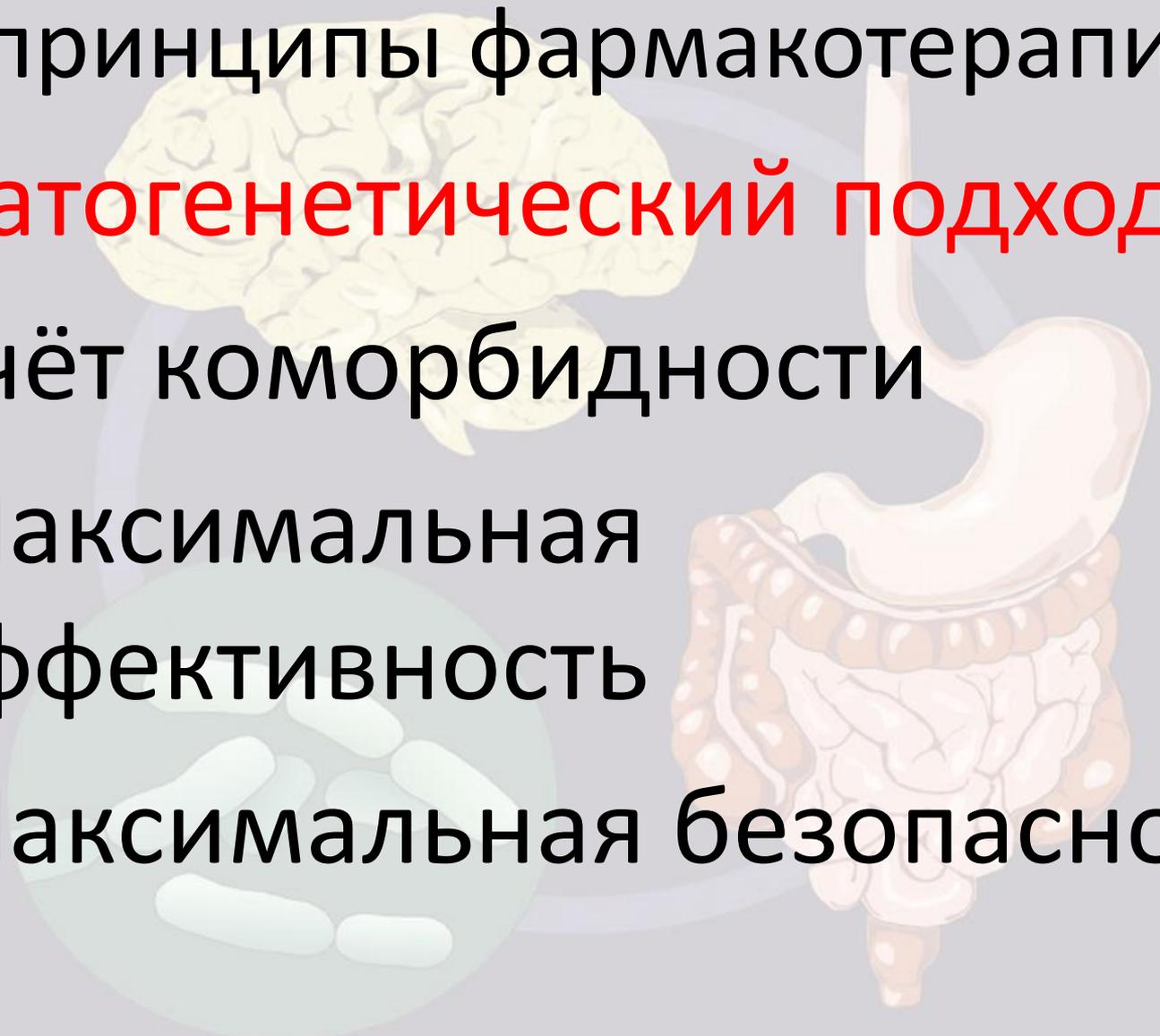
2015 78,3 млн  
2040 140,2 млн

В мире  
2015 415 млн  
2040 642 млн

## Настоящее:

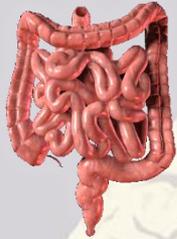
принципы фармакотерапии

- Патогенетический подход
- Учёт коморбидности
- Максимальная эффективность
- Максимальная безопасность

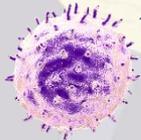


# Патогенетический подход

**6. Толстая кишка**  
Патологическая  
микробиота;  
снижение секреции  
ГПП-1

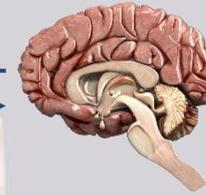


**5. Нарушение иммунной системы**  
регуляции/  
воспаление



**1. β-клетки**  
↓ функции  
↓ массы  
↓ секреция

**4. Головной мозг**  
↑ аппетит  
↓ дофамин  
↑ симпатического  
тонуса



**2. ↓ инкретины**

**3. Дефект α-клеток**

**Инсулинорезистентность**

↓ амилин

**10. Желудок/  
тонкий  
кишечник**  
↑ скорости  
абсорбции  
глюкозы



**11. Почки**  
↑ реабсорбции глюкозы



↑ Глюкагон

**ГИПЕРГЛИКЕМИЯ**

**7. Печень**  
↑ глюконеогенез

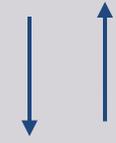
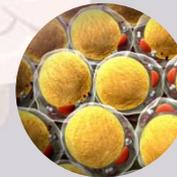


**8. Мышцы**  
↓ утилизация  
глюкозы

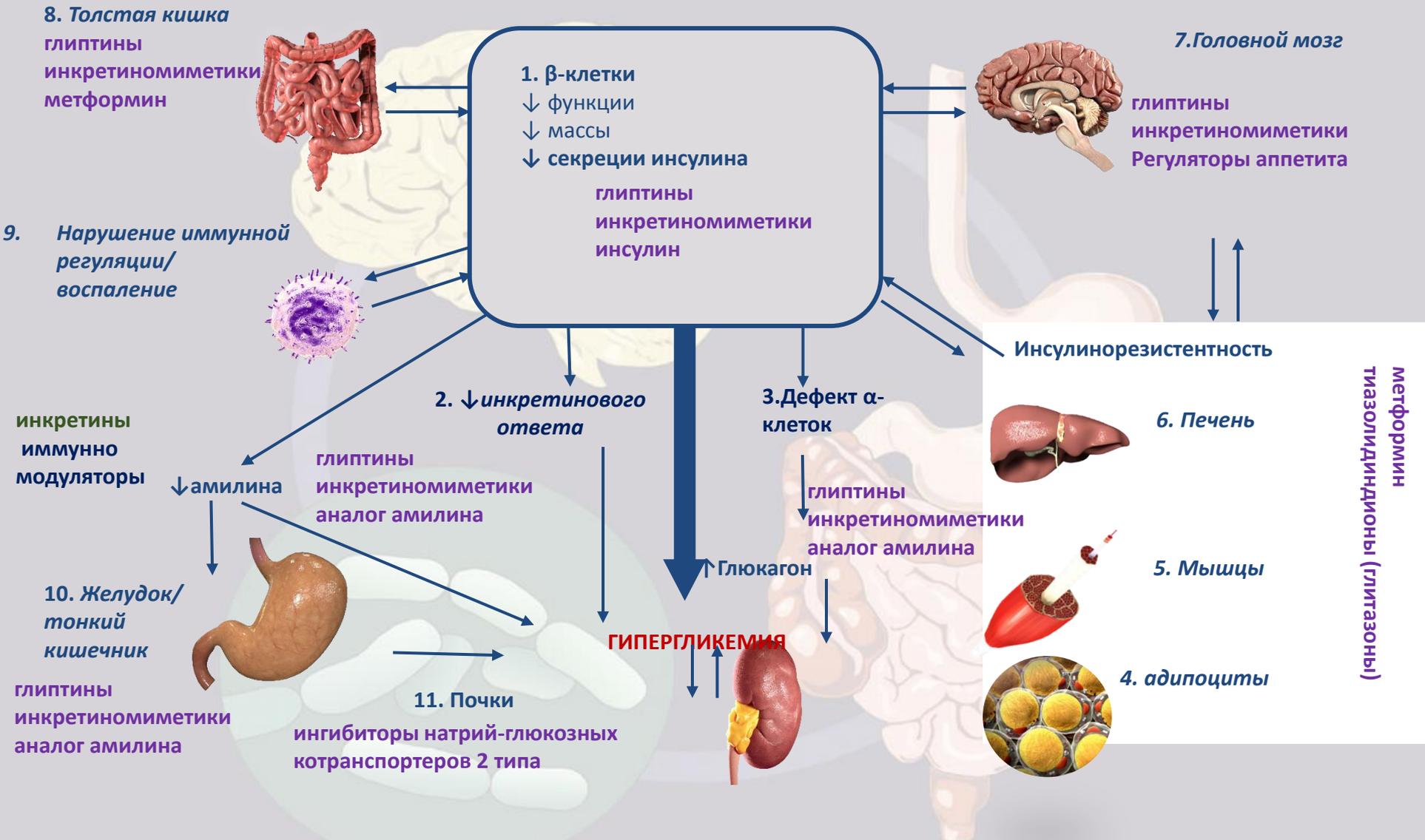


**9. Жировые  
клетки**

↑ липолиз

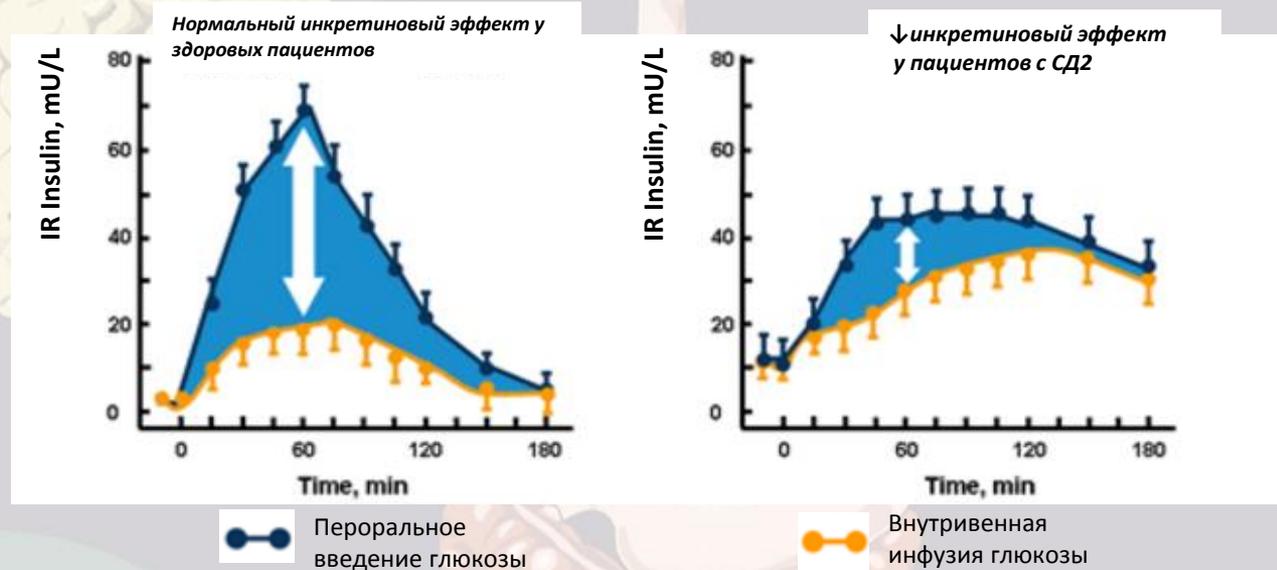


# Патогенетический подход



# Вместе со снижением массы функционирующих $\beta$ -клеток снижается инкретиновый эффект

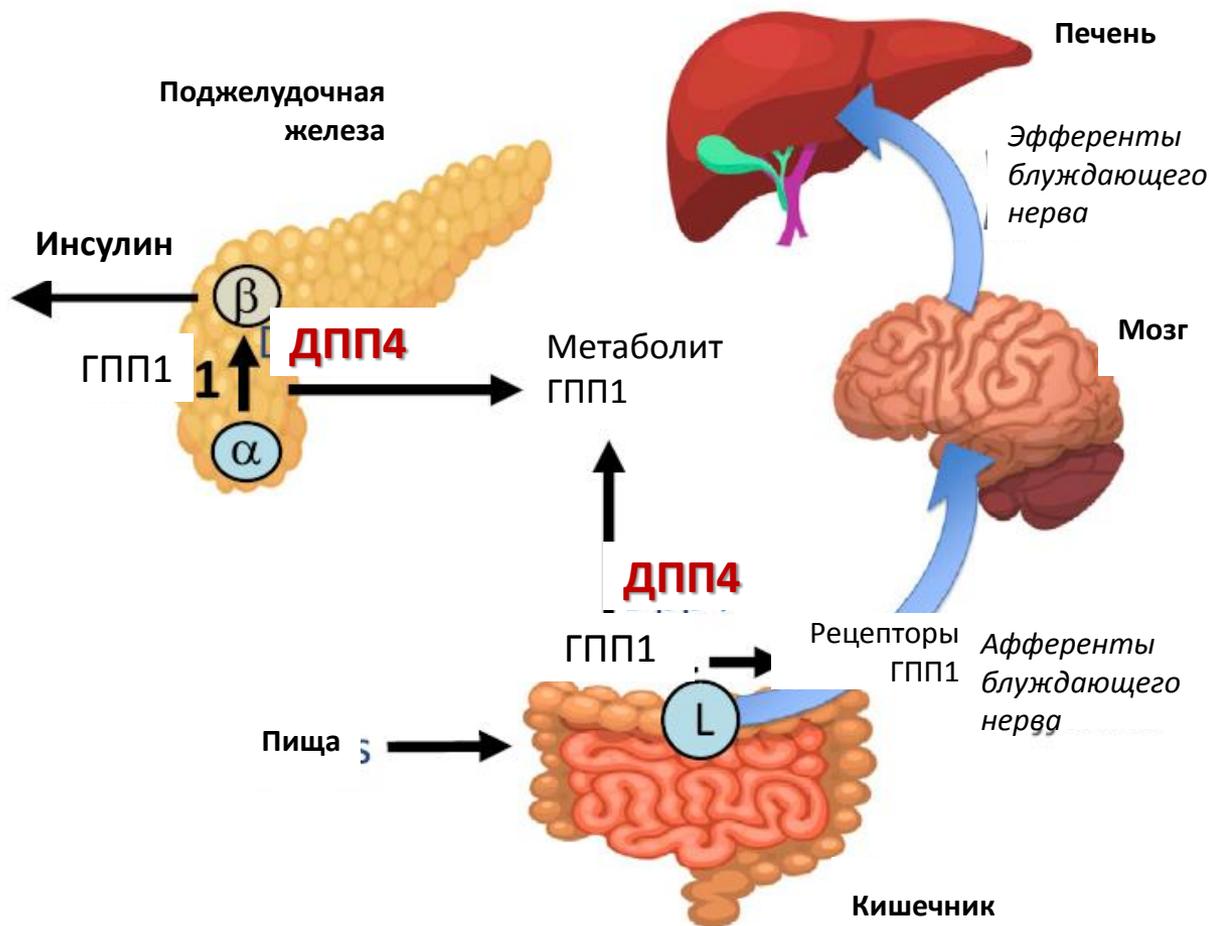
В 1964 г. был впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при ее внутривенном введении



- **Инкретиновый эффект реализуется в усилении глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.**
- **Инкретиновый эффект – это термин, описывающий увеличение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой перорально в сравнении с внутривенным введением**

# Новая модель влияния ГПП-1 на секрецию инсулина в физиологических условиях

- На уровне островков  $\alpha$ -клетки секретируют ГПП-1, который действует паракринным образом на  $\beta$ -клетки, приводя к глюкозостимулированной секреции инсулина.
- На уровне кишечника секретируемый L-клетками ГПП-1 связывается со своими рецепторами на афферентных терминалях блуждающего нерва  $\rightarrow$  сигнал к головному мозгу.



Chambers, A. P. *et al.* The Role of Pancreatic Preproglucagon in Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* **62**, 2380–2385 (2017).

Habener, J. F. & Stanojevic, V. Pancreas and Not Gut Mediates the GLP-1-Induced Glucoincretin Effect. *Cell Metab.* **25**, 757–758 (2017).



**«Фармакоэпидемиологические  
и клинико-экономические  
аспекты  
совершенствования организации  
медицинской помощи  
больным сахарным диабетом 2 типа  
в Российской Федерации»  
(ФОРСАЙТ-СД2)**

# ФОРСАЙТ-СД2

У 1/3 обследованных пациентов (36%) отмечен неадекватный гликемический контроль (HbA1c > 8%),

у большинства больных (80%) было выявлено наличие

**от двух до шести**

хронических осложнений СД

**коморбидность**

**Возраст 60 и более лет**

Медиана возраста, лет (95% ДИ) 60 (54; 75)

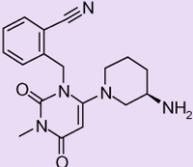
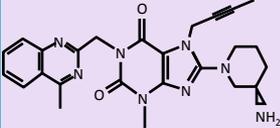
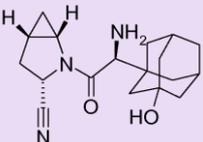
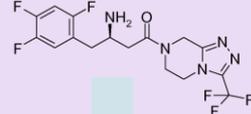
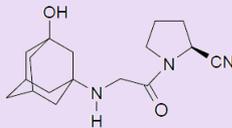
Большую часть затрат (53,5%) составляют потери Внутреннего валового продукта (ВВП) вследствие нетрудоспособности пациентов. Прямые медицинские затраты составляют 37,7% от общей стоимости болезни, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии – всего 10%.

# ФОРСАЙТ-СД2



Вид терапии	Доля назначений в количественном выражении, n* (%), N=2014**	Средняя стоимость лечения в зависимости от вида ССП на 1 пациента в год, руб.	Итого в год на всех больных на данной терапии, руб. (%)
Метформин	1066 (59,2)	4396	4 685 879 (22,75)
Производные сульфонилмочевины	506 (28)	5126	2 593 738 (12,59)
Пиоглитазон	1 (0,0)	6077	6077 (0,03)
Ингибиторы ДПП-4	93 (5,2)	23 727	2 206 617 (10,71)
ПСМ + метформин	71 (3,5)	5689	403 919 (1,96)
Ингибиторы ДПП-4 + метформин	54 (2,7)	30 662	1 655 748 (8,04)
Агонисты ГПП-1	9 (0,5)	29 056	1 161 504 (5,64)
Базис-болюсная инсулинотерапия	328 (16,2)	12 705	4 167 240 (20,23)
Микс-инсулины	75 (3,7)	6131	459 825 (2,23)
Базисная инсулинотерапия	463 (23)	7040	3 259 520 (15,82)
Средневзвешенная стоимость сахароснижающей терапии на 1 пациента в год			10 228 руб.

# Различия ингибиторов ДПП-4

	АЛОГЛИПТИН	ЛИНАГЛИПТИН	САКСАГЛИПТИН	СИТАГЛИПТИН	ВИЛДАГЛИПТИН
Структура молекулы					
Химическая природа	Пиримидиндион	Ксантин	Цианопирролидин	β-аминокислота	Цианопирролидин
Биодоступность per os	100%	~30%	~67%	~87%	85%
Связь с белками плазмы	20%	Экстенсивная	Незначительная	38%	10%
V <sub>D</sub>	300 л	1110 л	~2.7 л/кг	198 л	~70 л
Метаболизм	НЕТ	НЕТ	СУР 3А4/5	НЕТ	Гидролиз
Элиминация	Почки	Печень	Почки	Почки	Почки
T <sub>1/2</sub> , ч	12–21	10–40	2–4 (исходное в-во) 3–7 (активный мет-т)	8–24	1.5–4.5

ДПП = дипептидилпептидаза; V<sub>D</sub> = объем распределения; T<sub>1/2</sub> = период полувыведения; СУР = цитохром Р450.

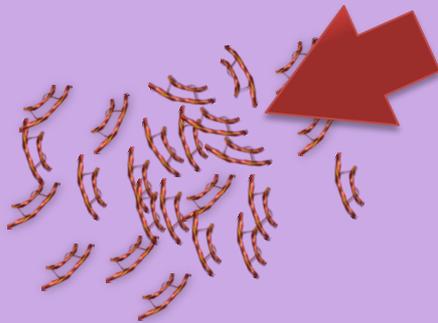
# Ингибиторы ДПП-4 - глиптины

При **ВЫСОКОЙ**  
концентрации  
глюкозы...



**β-клетка**

Секреция  
инсулина  
**ПОВЫШАЕТСЯ**

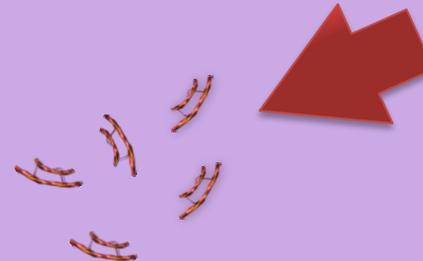


При **НИЗКОЙ** или **НОРМАЛЬНОЙ**  
концентрации  
глюкозы...



**β-клетка**

Секреция  
инсулина  
**СНИЖАЕТСЯ**



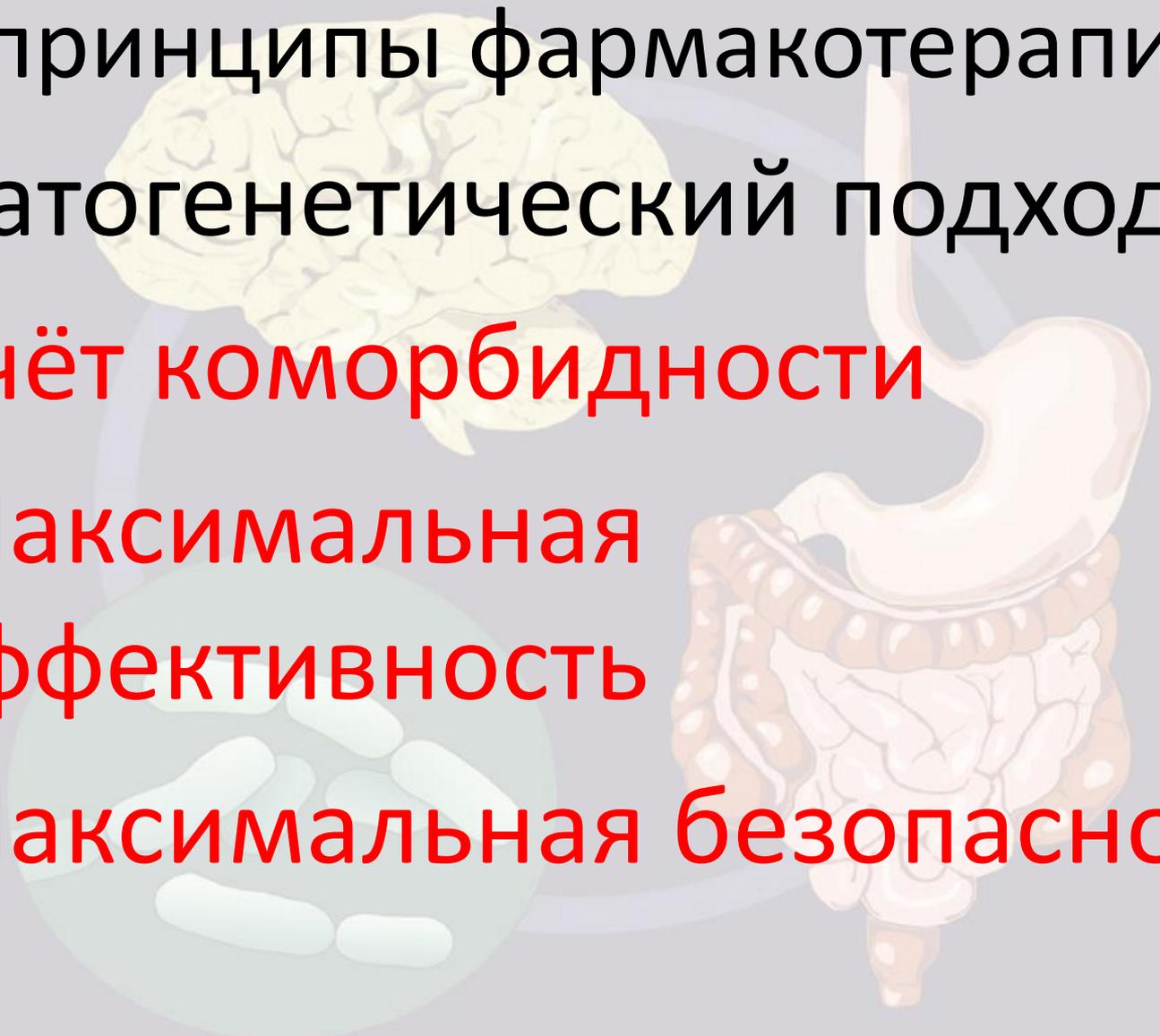
ДПП = дипептидилпептидаза

Meese J. Curr Med Res Opin. 2007;23:933-944.

# Настоящее:

принципы фармакотерапии

- Патогенетический подход
- Учёт коморбидности
- Максимальная эффективность
- Максимальная безопасность



# Клиническая практика: персонализация сегодня и завтра

## Выбор ПССП

Гликемические  
эффекты

Негликемические  
эффекты

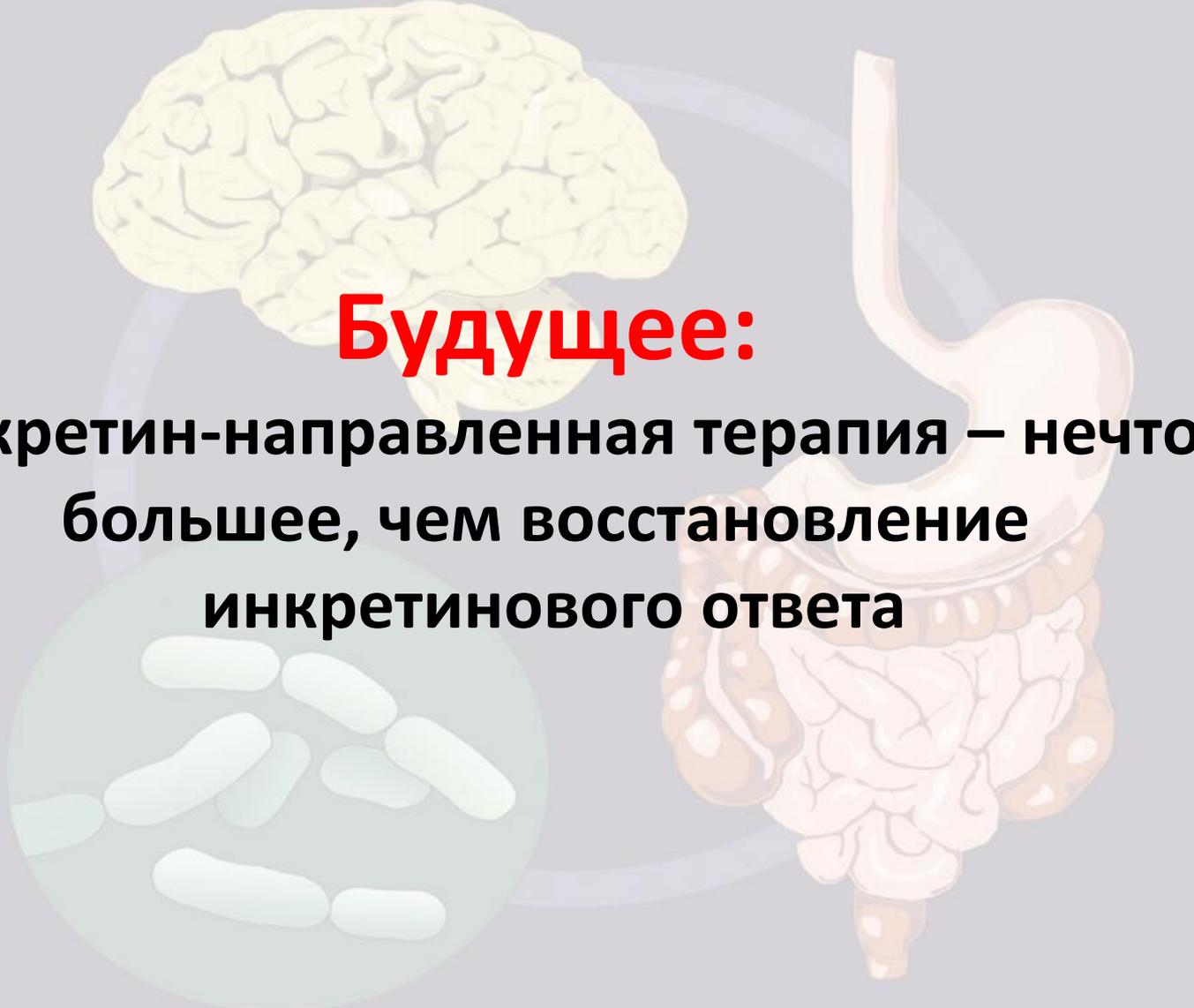
Помимо  
гликемических  
эффектов

- Снижение HbA1c
- Риск гипогликемии
- Влияние патофизиологических эффектов

- Изменение веса
- СС риск
- Плейотропные эффекты

- Профиль безопасности
- Переносимость
- Удобство применения
- Стоимость

***Все имеет значение***

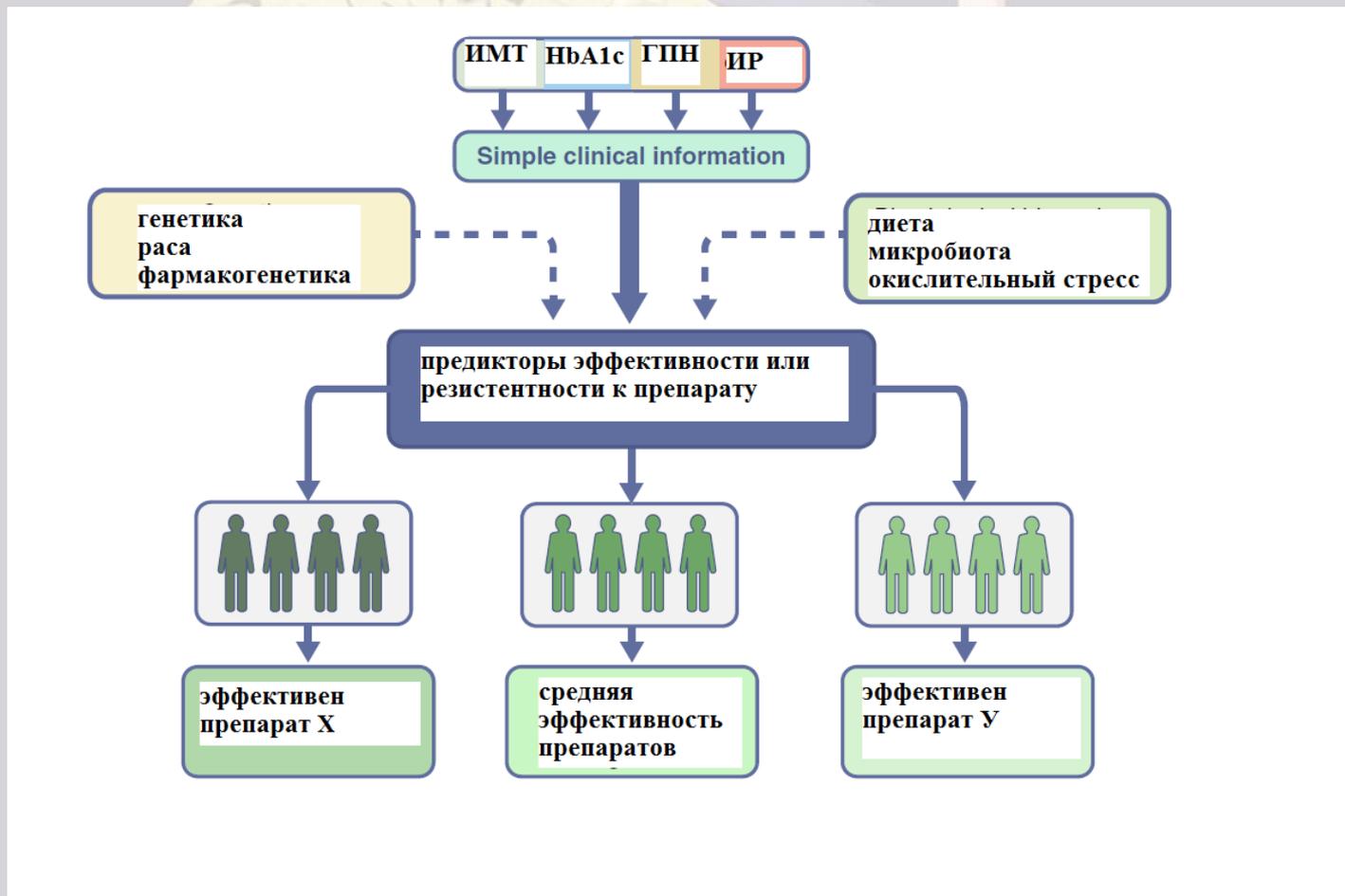


**Будущее:**

**Инкретин-направленная терапия – нечто большее, чем восстановление инкретинового ответа**

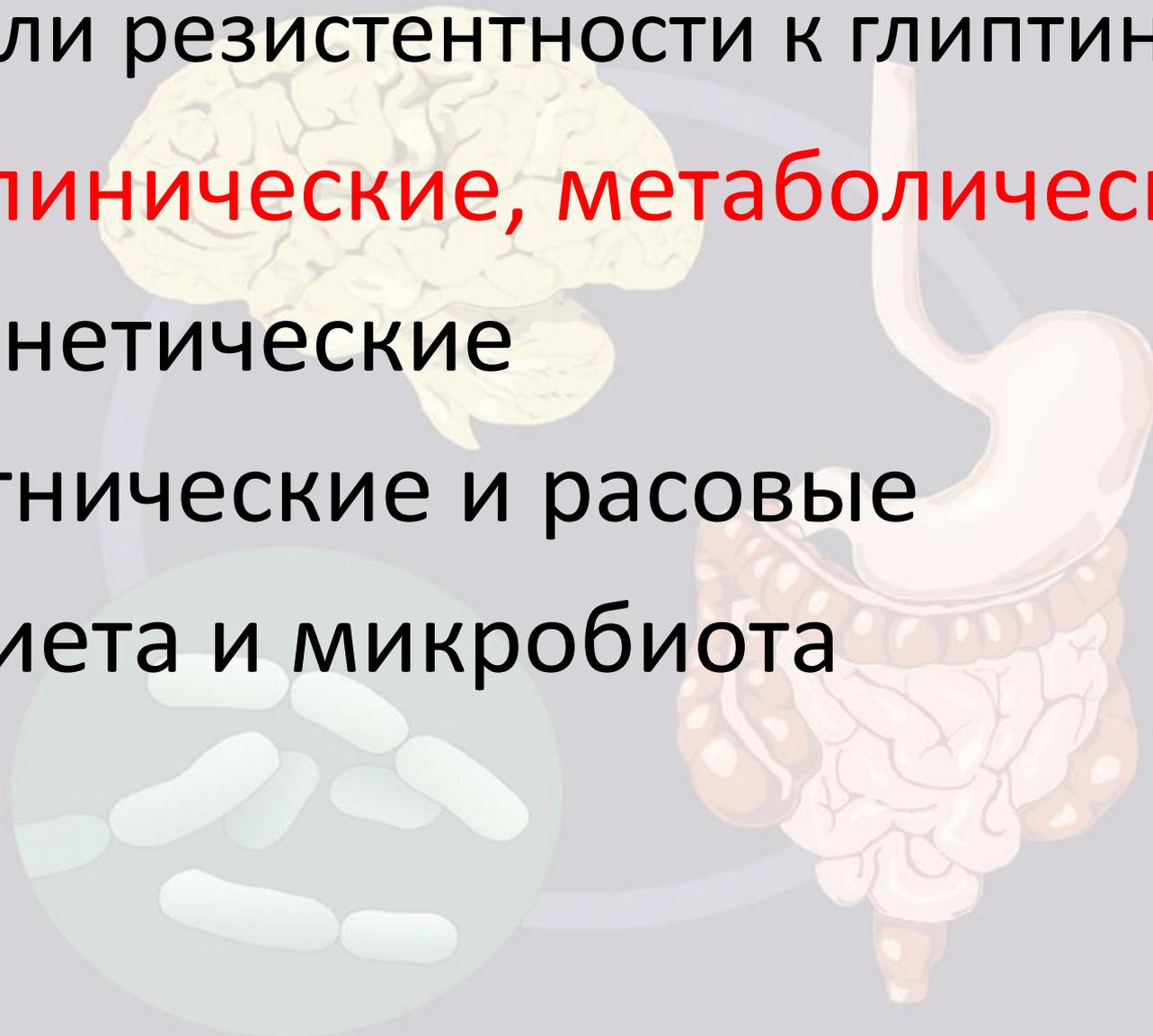
# Будущее

## Мультиплексный учет факторов



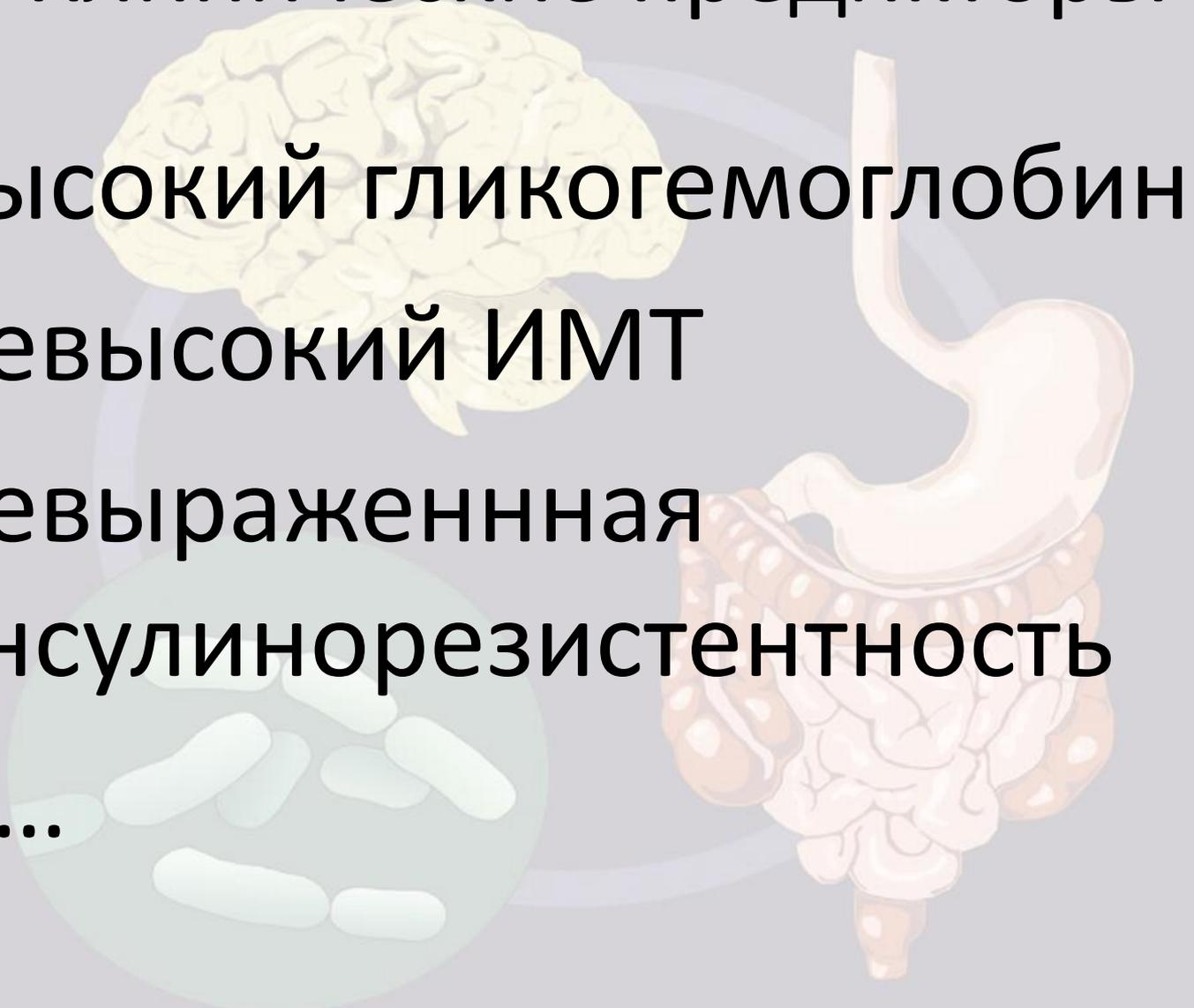
# Предикторы эффективности или резистентности к глиптинам

- **Клинические, метаболические**
- Генетические
- Этнические и расовые
- Диета и микробиота

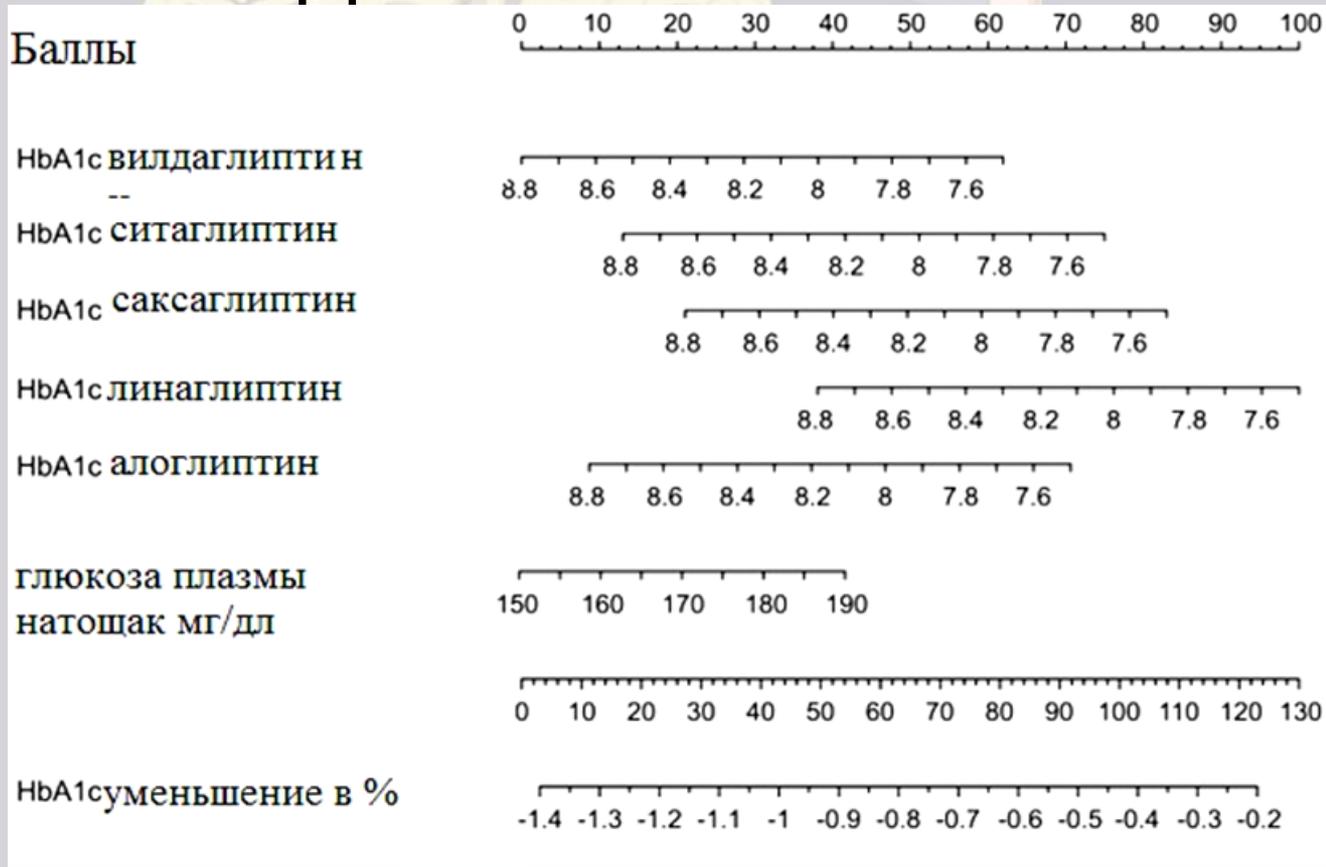


# Клинические предикторы

- Высокий гликогемоглобин
- Невысокий ИМТ
- Невыраженная инсулинорезистентность
- .....

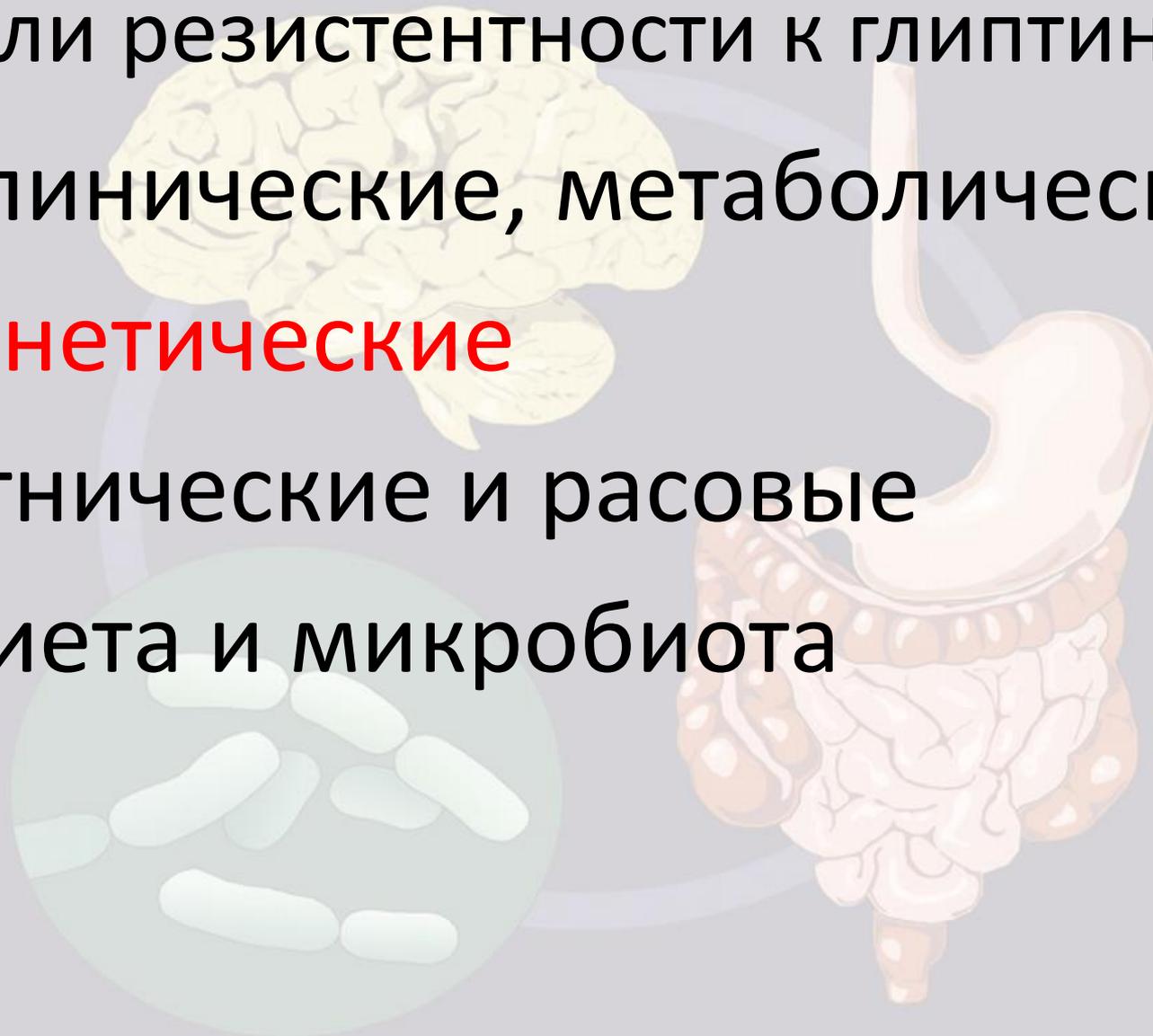


# Номограмма по определению эффективности глиптина при исходном значении HbA1c

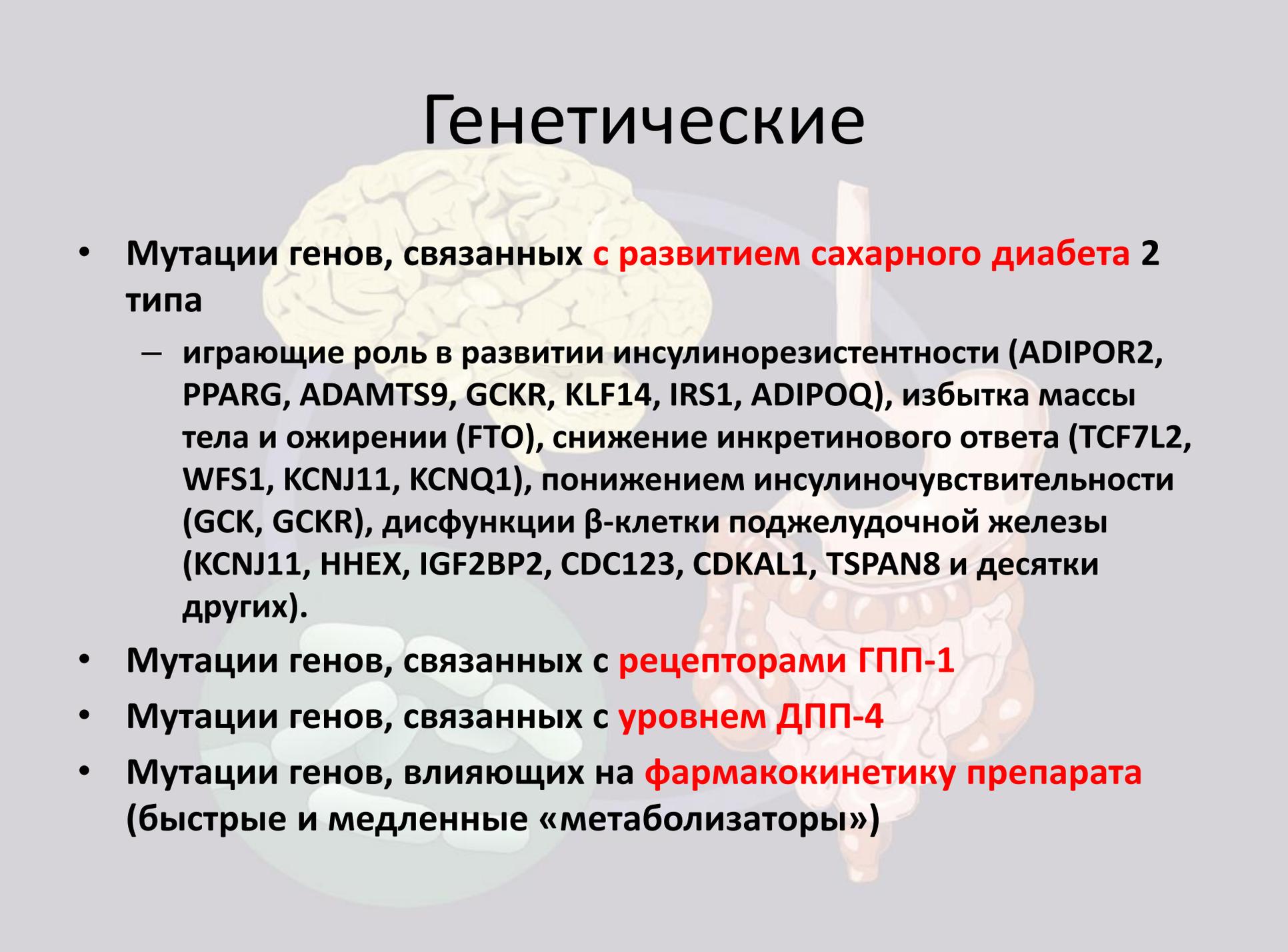


# Предикторы эффективности или резистентности к глиптинам

- Клинические, метаболические
- **Генетические**
- Этнические и расовые
- Диета и микробиота

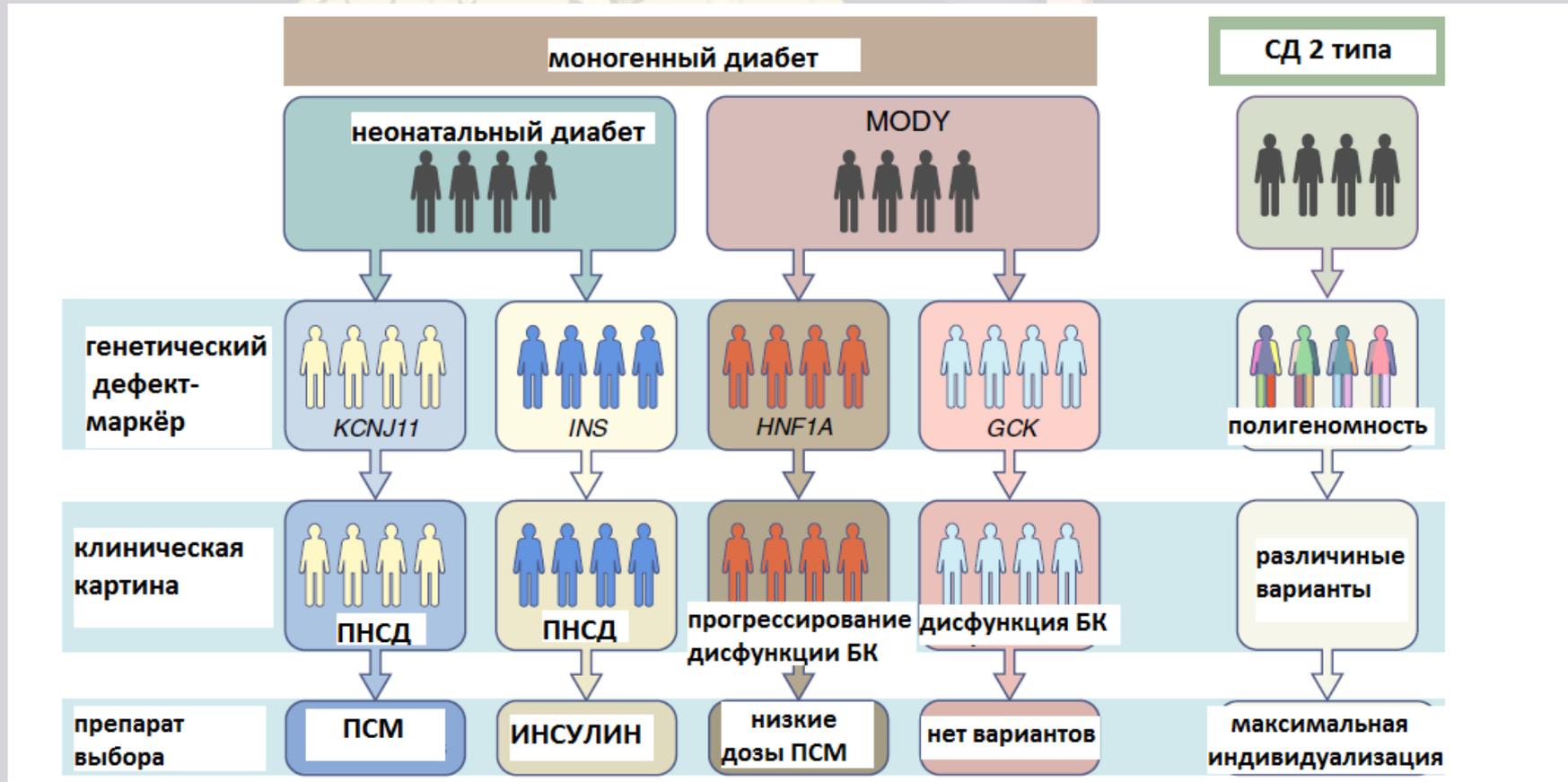


# Генетические

The background features a stylized illustration of a human brain on the left and a digestive system, including the stomach and intestines, on the right. The brain is depicted in a light yellowish-green color, while the digestive organs are in shades of orange and brown. The overall style is clean and medical.

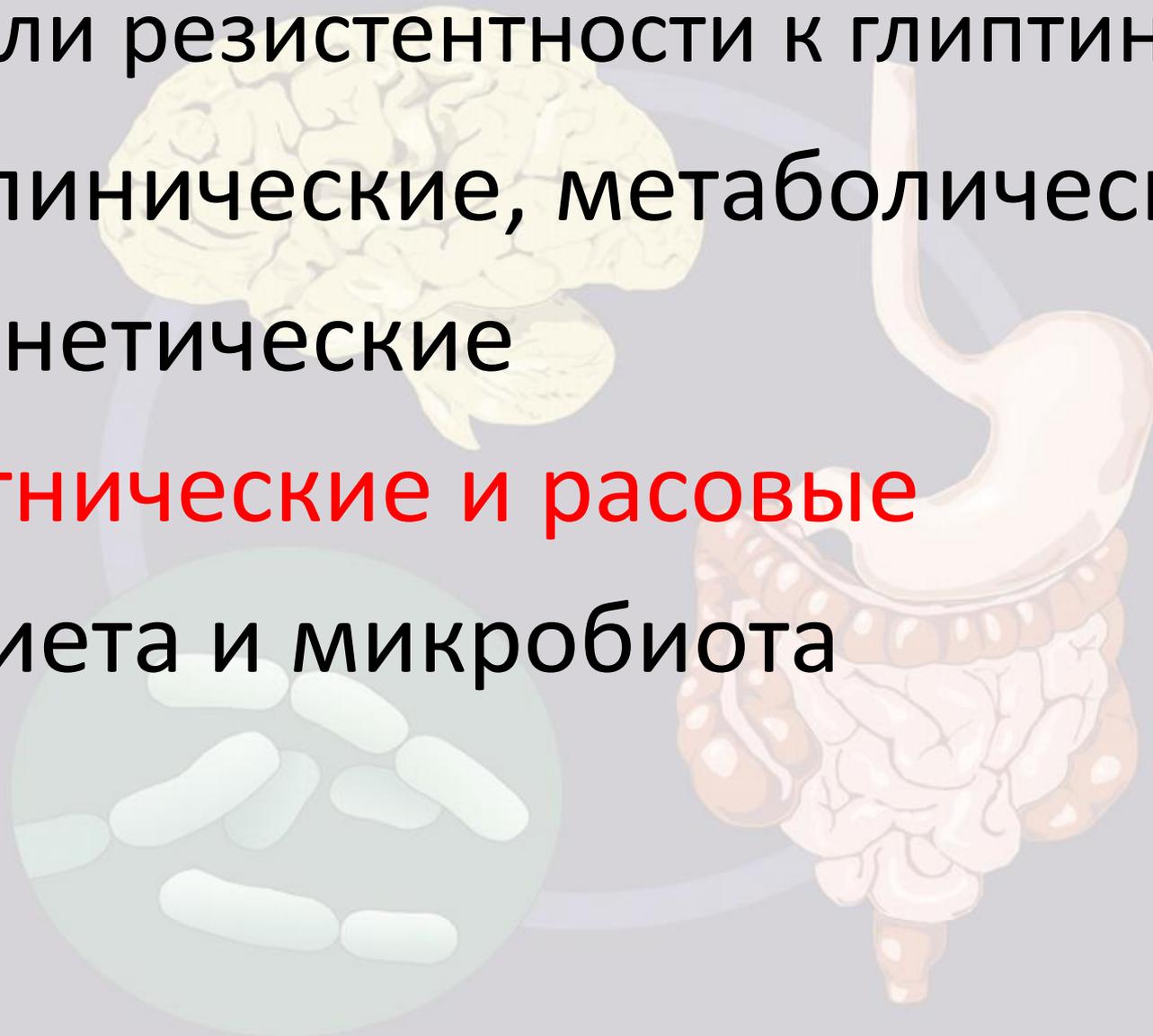
- Мутации генов, связанных с развитием сахарного диабета 2 типа
  - играющие роль в развитии инсулинорезистентности (ADIPOR2, PPARG, ADAMTS9, GSKR, KLF14, IRS1, ADIPOQ), избытка массы тела и ожирении (FTO), снижение инкретинового ответа (TCF7L2, WFS1, KCNJ11, KCNQ1), понижением инсулиночувствительности (GSK, GSKR), дисфункции  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (KCNJ11, HHEX, IGF2BP2, CDC123, CDKAL1, TSPAN8 и десятки других).
- Мутации генов, связанных с рецепторами ГПП-1
- Мутации генов, связанных с уровнем ДПП-4
- Мутации генов, влияющих на фармакокинетику препарата (быстрые и медленные «метаболизаторы»)

# Генетические



# Предикторы эффективности или резистентности к глиптинам

- Клинические, метаболические
- Генетические
- Этнические и расовые
- Диета и микробиота



# Этнические и расовые

## Азиаты

- Уровень инкретинов сравним с нормальным, но!
- Дисфункция бета-клеток глубокая
- Инсулинорезистентность ниже
- ИМТ ниже ( $24 \text{ кг/м}^2$ )

## Европейцы

- Уровень инкретинов значительно ниже нормы
- Инсулинорезистентность выше
- Дисфункция нарастает постепенно
- ИМТ высокий ( $30,8 \text{ кг/м}^2$ )

Y. M. Cho Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective  
Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. J Diabetes Investig 2015;6:495-507

Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Рафальский В.В., Калашников В.Ю., Колбин А.С., Языкова Д.Р., Иваненко Л.Р.  
Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №6. — С. 443-456. doi:10.14341/DM8146

# Этнические и расовые

- Тем не менее **риск диабета** у представителей **Восточной Азии** **намного выше**, Чем у Европейцев

Ntuk UE, Gill JM, Mackay DF, et al. Ethnic-specific obesity cutoffs for diabetes risk: cross-sectional study of 490,288 UK biobank participants. Diabetes Care 2014; 37: 2500–2507

- **Эффективность** у представителей Восточной Азии **выше**, Чем у Европейцев
- **Ответственный за эффективность ИН –терапии маркер-ген STRB1/2 (фекальный химотрипсин) встречается одинаково часто у азиатов и европейцев**

Y. M. Cho Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. J Diabetes Investig 2015;6:495-507

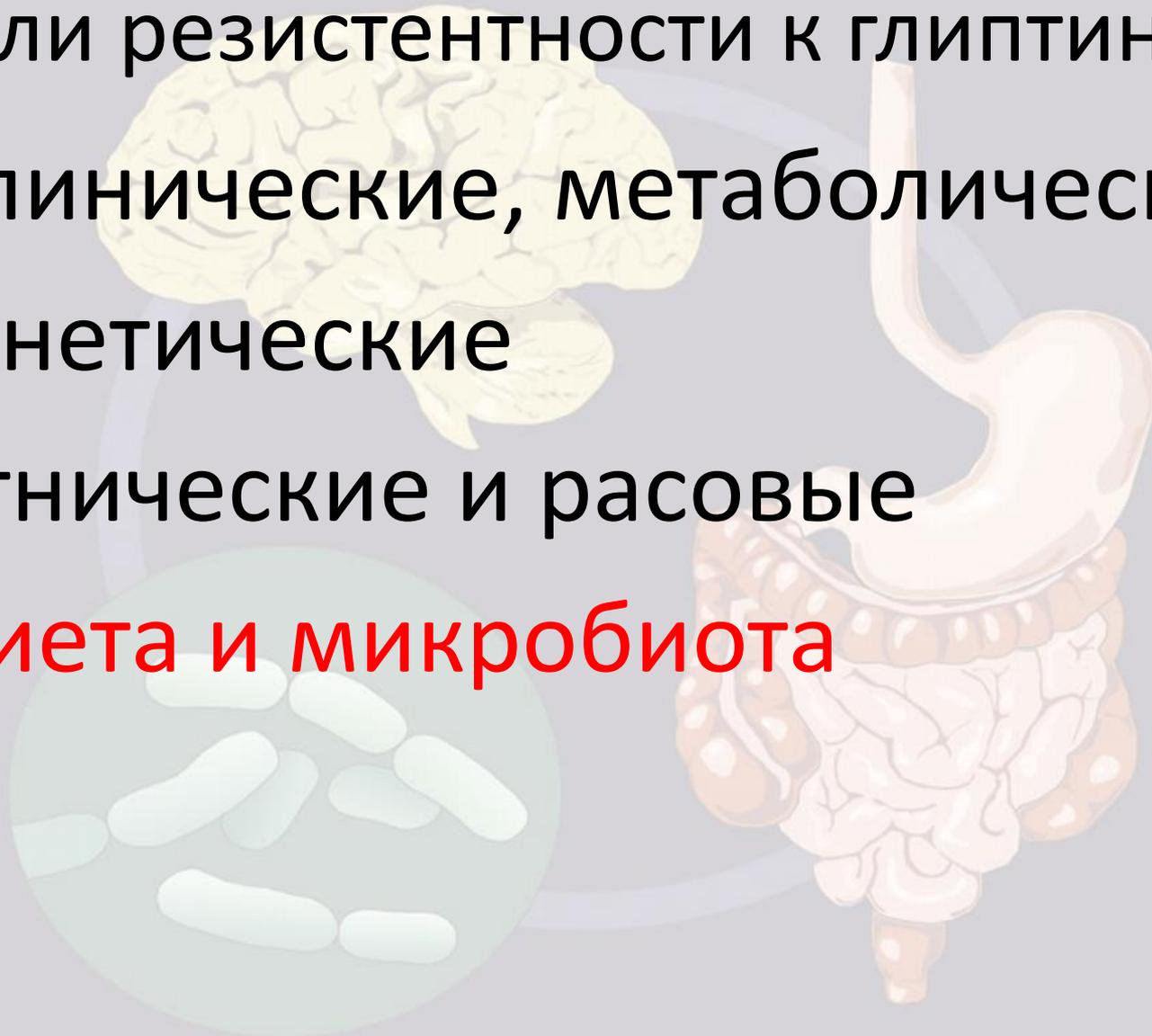
# Российская популяция: поиски ориентира

- Промежуточное положение популяции между данными европейской и азиатской.
- Ассоциации с некоторыми генами не найдены, в то время как с другими – есть
- ОНП гена TCF7L2 (rs7903146), который тесно связан с развитием диабета и ответственен за неэффективность ИН-терапии у европейцев редко встречается у азиатов (до 3%) и не ассоциирован с диабетом 2 типа в России

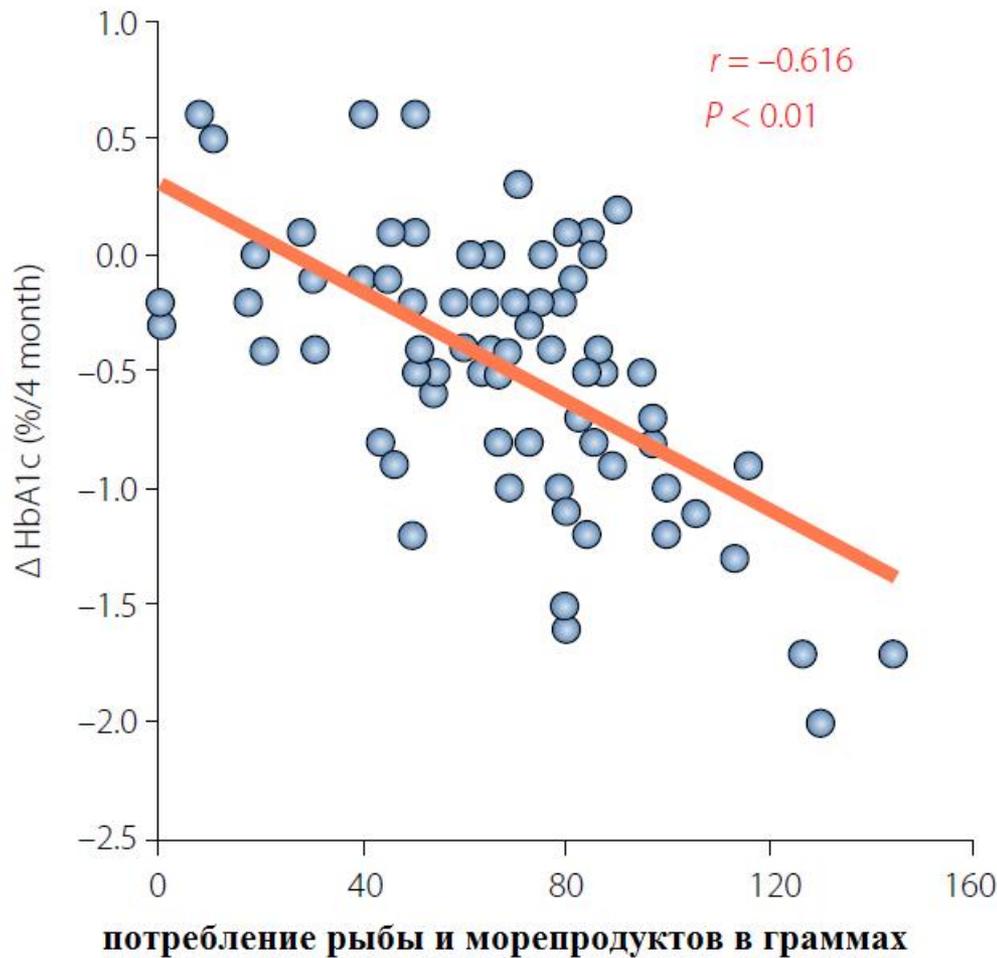
Поиск ассоциаций полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции / Л. А. Суплотова [et al.] // Медицинская наука и образование Урала. - 2014. - № 4.- С. 51-57

# Предикторы эффективности или резистентности к глиптинам

- Клинические, метаболические
- Генетические
- Этнические и расовые
- Диета и микробиота



# Диета



Seino Y, Kuwata H, Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. J Diabetes Investig. 2016 Apr;7 Suppl 1:102-9. doi: 10.1111/jdi.12490.]

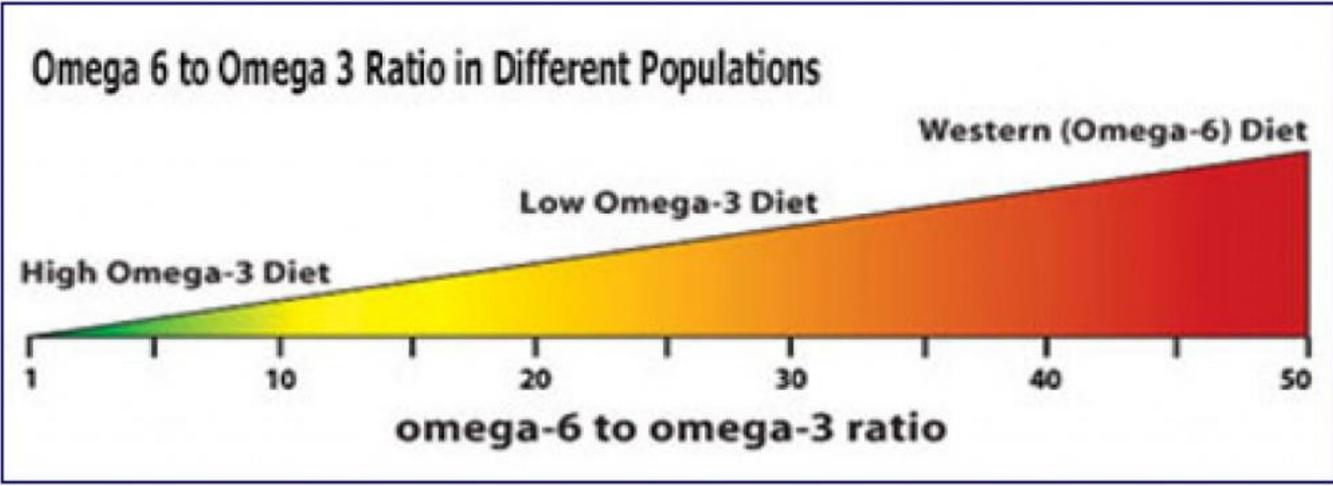
# Западный рацион – индустриальный рацион – богат омега -6 ЖК

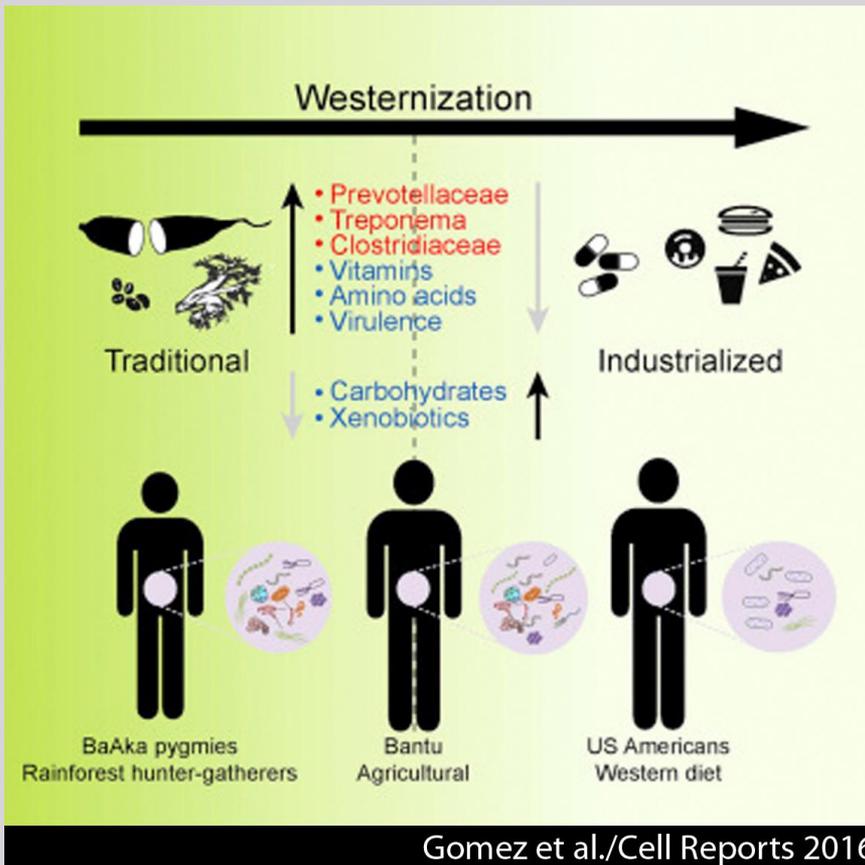
## ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ

ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ	
Альфа-линоленовая кислота (АЛК)	Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) Докозагексаеновая кислота (ДГК)
<p>Льняное масло</p> <p>Масло грецкого ореха</p> <p>Рыжиковое масло</p> 	 <p>Анчоус Скумбрия Сардины Тунец Лосось Палтус Морские водоросли</p>

AMRITA

| 2017 г.





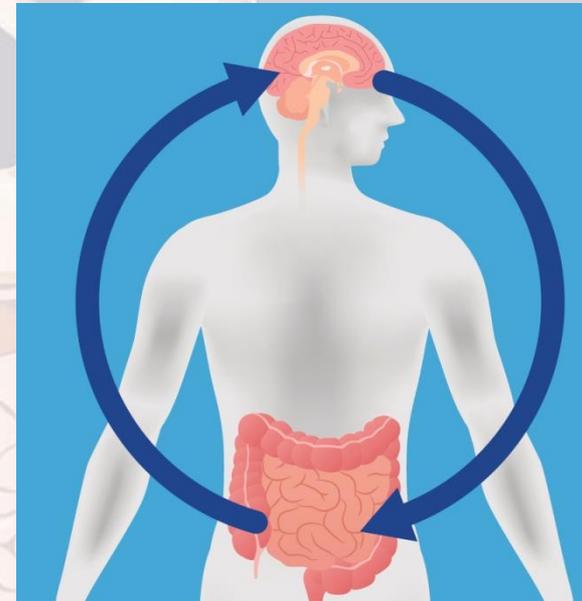
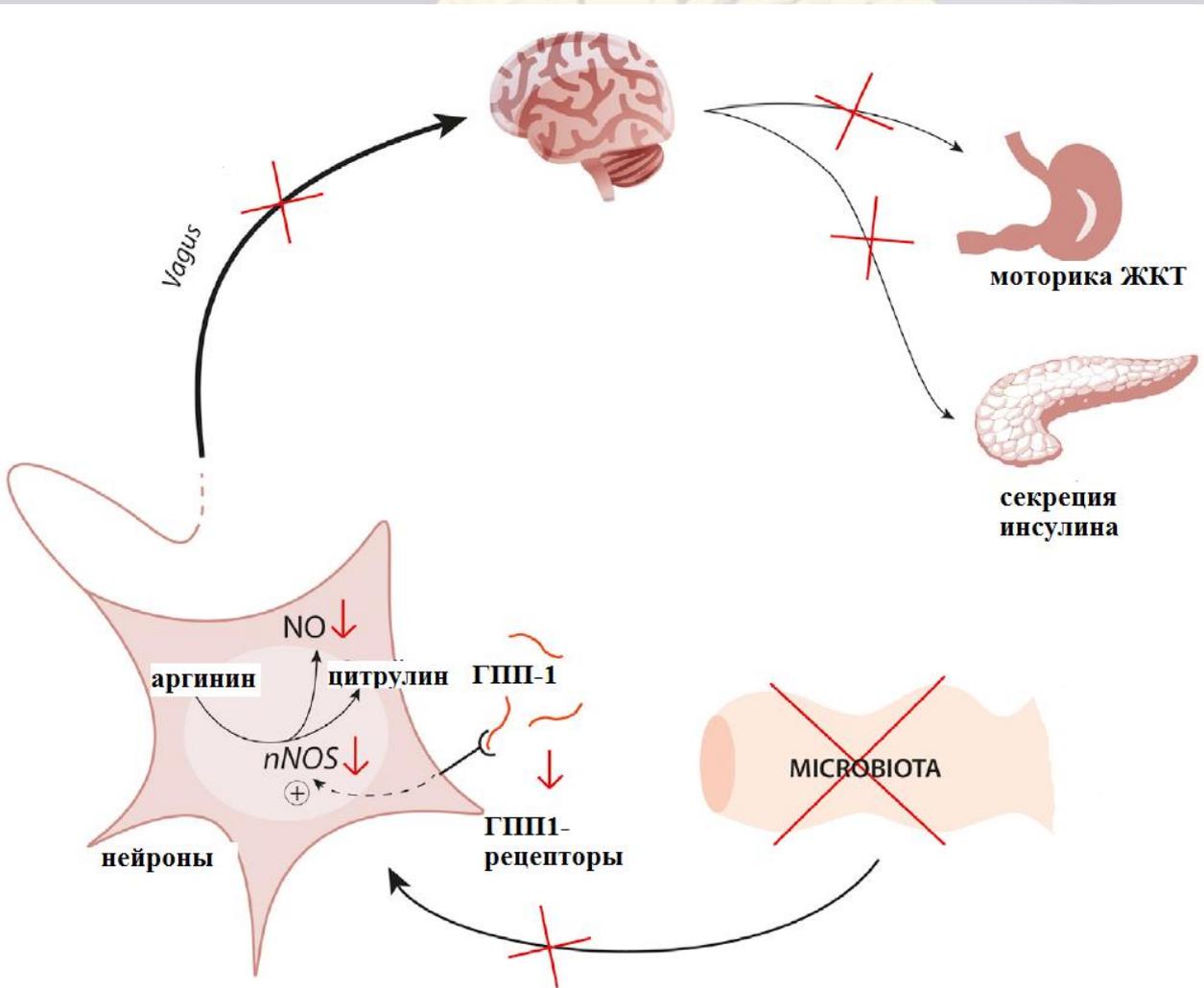
Gomez et al./Cell Reports 2016

В результате такого рациона увеличивается ИМТ, инсулинорезистентность, обедняется микробиота, снижается эффективность инкретин-направленной терапии

Продукт (1 ст. л.)	Омега-3, мг	Омега-6, мг
Льняное масло	7196	1715
Подсолнечное масло	5	3905



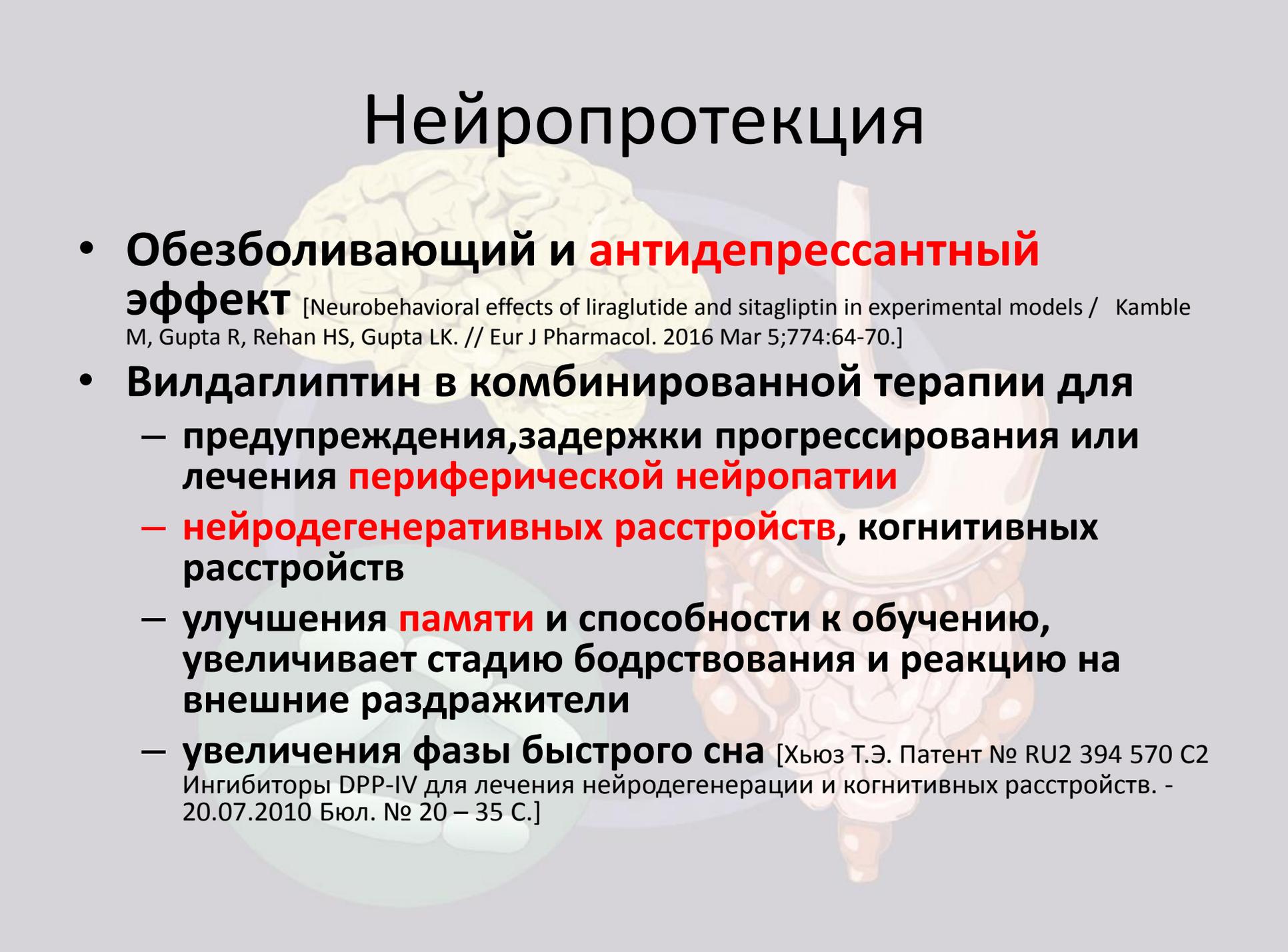
# Ось «кишечник-мозг»



# ЧТО ЕЩЁ МОГУТ ГЛИПТИНЫ?



# Нейропротекция



- **Обезболивающий и антидепрессантный эффект** [Neurobehavioral effects of liraglutide and sitagliptin in experimental models / Kamble M, Gupta R, Rehan HS, Gupta LK. // Eur J Pharmacol. 2016 Mar 5;774:64-70.]
- **Вилдаглиптин в комбинированной терапии для**
  - предупреждения, задержки прогрессирования или лечения **периферической нейропатии**
  - **нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств**
  - улучшения **памяти** и способности к обучению, увеличивает стадию бодрствования и реакцию на внешние раздражители
  - **увеличения фазы быстрого сна** [Хьюз Т.Э. Патент № RU2 394 570 С2 Ингибиторы DPP-IV для лечения нейродегенерации и когнитивных расстройств. - 20.07.2010 Бюл. № 20 – 35 С.]

# Глиптины и болезнь Альцгеймера

Author	Title	Drug tested	Type of study/model	Results
Isik et al. (2017)	The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease	Sitagliptin (DPP-IV inhibitor)	Prospective & observational human study (205 patients, 52 with AD)	↑ Cognitive function regardless of AD pathology ↓ Need for insulin
Kosaraju et al. (2017)	Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, mitigates cognitive deficits and pathology in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease	Linagliptin (DPP-IV inhibitor)	3xTg-AD mice	↑ Cognitive function ↑ Incretin levels ↓ tau phosphorylation ↓ Aβ accumulation ↓ Neuroinflammation
Gejl et al. (2016)	In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial	Liraglutide (GLP-1 mimetic)	Human clinical trial (randomized, placebo-controlled, double-blinded intervention) (NCT01469351)	↓ Cognitive decline ↑ Synaptic function ↓ Disease progression = Aβ burden
Yang et al. (2013)	Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates Alzheimer-associated tau hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes	Liraglutide (GLP-1 mimetic)	Type 2 diabetic rats showing tau protein hyperphosphorylation	↑ Insulin signalling ↓ tau phosphorylation ↓ Peripheral insulin resistance
D'Amico et al. (2010)	Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice	Sitagliptin (DPP-IV inhibitor)	Double transgenic B6* Cg-Tg(APP <sup>swe</sup> , PSEN1 <sup>dE9</sup> )85Dbo/J AD-prone mice	↑ Memory function ↓ Neuroinflammation ↓ Aβ deposition

DPP-IV: Dipeptidyl peptidase IV; GLP-1: glucagon-like peptide-1; AD: Alzheimer's disease; 3xTg-AD: a triple transgenic (Tg) animal model of AD; Aβ: amyloid beta.

Al-Badri G, Leggio GM, Musumeci G, Marzagalli R, Drago F, Castorina A. Tackling dipeptidyl peptidase IV in neurological disorders. *Neural Regen Res.* 2018 Jan;13(1):26-34. doi: 10.4103/1673-5374.224365.

# Глиптины и болезнь Паркинсона

Author	Title	Drug tested	Type of study/model	Results
Svenningsson et al. (2016)	Reduced incidence of Parkinson's disease after dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-A nationwide case-control study	Different DPP-IV inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, & saxagliptin)	Nationwide population-based case-control study in people with an history of DPP-IV inhibitors intake	↓ Incidence of PD in people with a record of DPP-IV inhibitors intake
Abdelsalam and Safar (2015)	Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways	Vildagliptin (DPP-IV inhibitor)	Rat rotenone model of PD	↑ Motor performance ↓ Oxidative stress ↓ Apoptosis ↓ Neuroinflammation
Liu et al. (2015)	Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease	Lixisenatide & liraglutide (GLP-1 mimetics)	MPTP mouse model of PD	↑ Motor performance ↓ Apoptosis ↑ DA cell survival
Nassar et al. (2015)	Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach	Saxagliptin (DPP-IV inhibitor)	Rat rotenone model of PD	↑ Motor performance ↓ Neuroinflammation ↓ Neurodegeneration
Aviles-Olmos et al. (2013)	Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease	Exenatide (GLP-1 mimetics)	Single-blind clinical trial in patients with moderate PD (NCT01174810)	↑ Motor performance ↑ Cognitive performance ↓ Body weight (mild)

Al-Badri G, Leggio GM, Musumeci G, Marzagalli R, Drago F, Castorina A. Tackling dipeptidyl peptidase IV in neurological disorders. *Neural Regen Res.* 2018 Jan;13(1):26-34. doi: 10.4103/1673-5374.224365.

# Глиптины и рассеянный склероз

Author	Title	Drug tested	Type of study/model	Results
DellaValle et al. (2016)	Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, delays onset of experimental autoimmune encephalitis in lewis rats	Liraglutide (GLP-1 mimetic)	EAE model of MS in Wistar rats	↓ Disease severity ↑ Antioxidant levels ↓ Neuronal cell loss = astrogliosis
Sun et al. (2016)	Metformin ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating T helper 17 and regulatory T cells in mice	Metformin (DPP-IV inhibitor)	EAE model of MS in C57BL/6 mice	↑ Treg cell percentage ↓ Th17 cell percentage ↑ Neuroprotective pathways
Preller et al. (2007)	TGF-beta1-mediated control of central nervous system inflammation and autoimmunity through the inhibitory receptor CD26	N/A	EAE in DPP-IV <sup>-/-</sup> mice	↓ T cell immune reactivity to EAE ↑ TGF-β1 production
Reinhold et al. (2006)	Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) and aminopeptidase N (APN, CD13) as regulators of T cell function and targets of immunotherapy in CNS inflammation	Combined treatment with DPP-IV & aminopeptidase N inhibitors	<i>In vitro</i> (human peripheral blood mononuclear cells and isolated T cells) & EAE mice	↑ TGF-β1 secretion ↑ Immunosuppression ↓ Pro-inflammatory cytokine release
Reinhold et al. (2011)	PETIR-001, a dual inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN), ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL/J mice	PETIR-001, a dual DPP-IV & aminopeptidase N inhibitor	EAE model of MS in SJL/J mice	↓ Clinical signs of MS ↓ Acute phase symptoms ↓ First relapse signs of EAE
Steinbrecher et al. (2001)	Targeting dipeptidyl peptidase IV (CD26) suppresses autoimmune encephalomyelitis and up-regulates TGF-beta 1 secretion <i>in vivo</i>	Lys[Z(NO(2))]-pyrrolidide (reversible DPP-IV inhibitor)	EAE model of MS in C57BL/6 mice	↑ TGF-β1 secretion ↓ Proliferation of autoreactive T cells

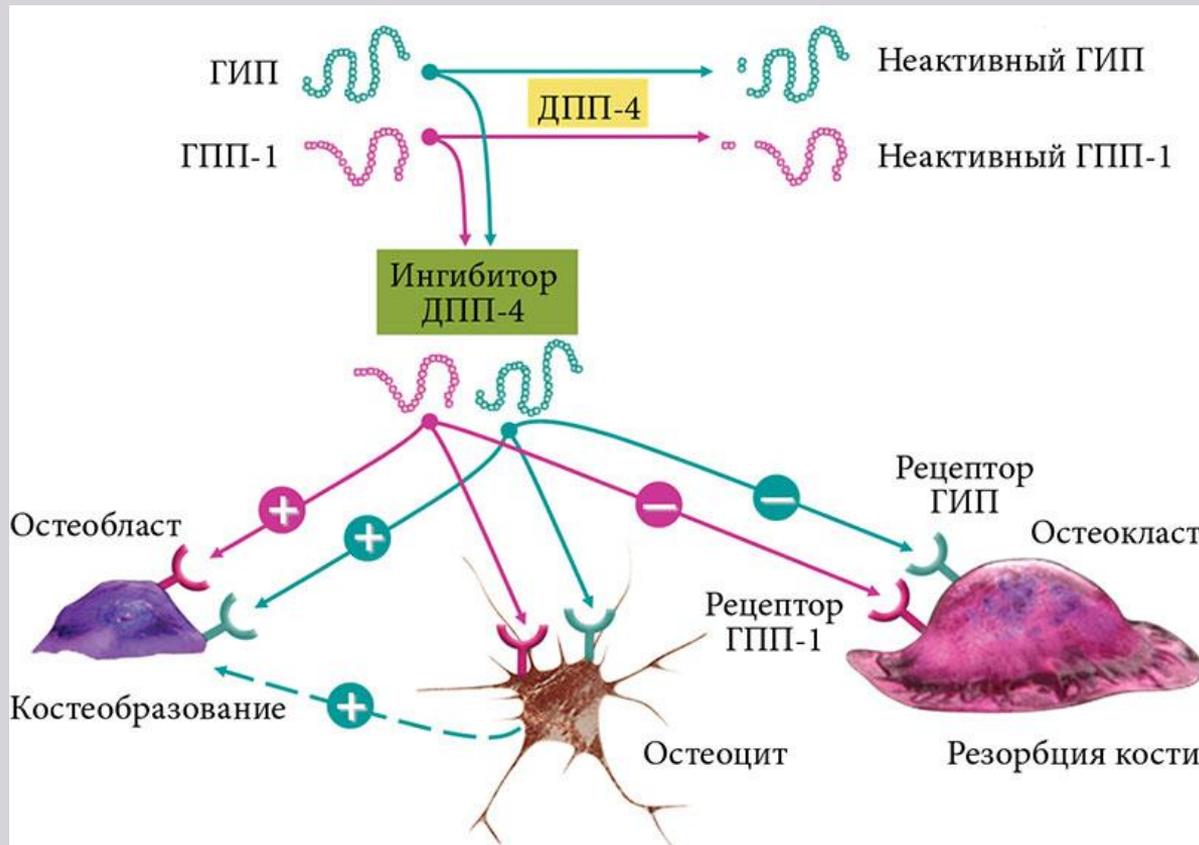
DPP-IV: Dipeptidyl peptidase IV; GLP-1: glucagon-like peptide-1; MS: multiple sclerosis; EAE: experimental autoimmune encephalopathy; TGF-β1: transforming growth factor beta 1; N/A: not applicable.

Al-Badri G, Leggio GM, Musumeci G, Marzagalli R, Drago F, Castorina A. Tackling dipeptidyl peptidase IV in neurological disorders. *Neural Regen Res.* 2018 Jan;13(1):26-34. doi: 10.4103/1673-5374.224365.

# Нейропротекция глиптин и глифлозин

- Глифлозины снижают вес, что уменьшает резистентность к глиптинам
- Оптимальный **старт** с монотерапии глиптином с **дальнейшим** подключением **глифлозина**, но не наоборот! [Merovci A, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014;124(2):509–14]
- нейропротекция, синаптическая пластичность нейронов гиппокампа и ограничение окислительного, митохондриального стресса в **ГОЛОВНОМ МОЗГЕ** [Sa-Nguanmoo P. et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Oct 15;333:43-50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005]

# Глиптины и кости



## *Снижение резорбции костной ткани в менопаузе*

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

**А также прием ингибиторов ДПП-4 приводит к повышению содержания активной формы витамина D, что способствует всасыванию Ca и дальнейшей минерализации костей** [Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? / Barchetta I, Cimini FA, Bloise D, Cavallo MG. // Acta Diabetol. – 2016. - №53(5) . – P. 839-844].

# Глиптины и кости

- уменьшают индуцированный пиоглитазоном остеопороз

Protective Effects of Vildagliptin against Pioglitazone-Induced Bone Loss in Type 2 Diabetic Rats. Eom Y.S. et al. PLoS One. 2016 Dec 20;11(12):e0168569. doi: 10.1371/journal.pone.0168569. eCollection 2016

Chakhtoura M, Azar ST. Incretin based therapies: bone protective effects. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013 Dec;13(4):289-94. Review.

# Глиптины и печень

- Регресс жирового гепатоза при использовании вилдаглиптина.
- У пациентов с НАЖБП уровень сывороточной ДПП-4 крайне высок

[Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes / K Ruffinatscha [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 2017 Apr 1;485(2):366-371. doi: 0.1016/j.bbrc.2017.02.07].

- Глиптины снижают АСТ, АЛТ у пациентов с НАЖБП и ожирением

Kanazawa I, Tanaka K, Sugimoto T. DPP-4 inhibitors improve liver dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Med Sci Monit. 2014 Sep 17;20:1662-7. doi: 10.12659/MSM.890989.

# Глиптины и почки

- 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** [Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J.

Bartunek, M. Goethals // European Journal of Heart Failure. – 2004. - №6. – P. 261–268.

Dipeptidyl-Peptidase IV Converts Intact B-Type Natriuretic Peptide into Its des-SerPro Form / Brandt I. [et al.] // Clinical Chemistry Jan 2006, 52 (1) 82-87; DOI: 10.1373/clinchem.2005.057638].

# Глиптины и кожные покровы

- Способны и ограничить глюкозотоксичность, и **непосредственно повлиять на экспрессию ДПП-4 в кератиноцитах** (ответственны за пролиферацию) [Ip W, Kirchhof MG. Glycemic Control in the Treatment of Psoriasis. *Dermatology*. 2017;233(1):23-29. doi:10.1159/000472149.]
- Снимают **псориатический зуд** [Nagai H , Fujiwara S , Takahashi Y , Nishigori C . Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases. *J Dermatol*. 2015 Nov;42(11):1094-7. doi: 10.1111/1346-8138.12955c]
- Тенденция к **снижению риска аутоиммунных заболеваний**, в частности, **ревматоидного артрита** у пациентов с СД 2 на фоне применения ингибиторов ДПП-4 [Kim SC, Schneeweiss S, Glynn RJ, Doherty M, Goldfine AB, Solomon DH. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1968-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205216.]

# Эректильная дисфункция

Глиптины подавляют активность ДПП-4, приводя к

- увеличению уровня клеток – предшественников (ре-эндотелизация, рост продукции NO) сосудов полового члена
- увеличению уровня гипофизарного полипептид, активирующий аденилатциклазу (РАСАР)
  - Тестостерон, эстрадиол
  - Вазорелаксация

# Эректильная дисфункция

**Агонисты ГПП-1 способны более эффективно бороться с эректильной дисфункцией у пациентов с ожирением и гипогонадизмом**



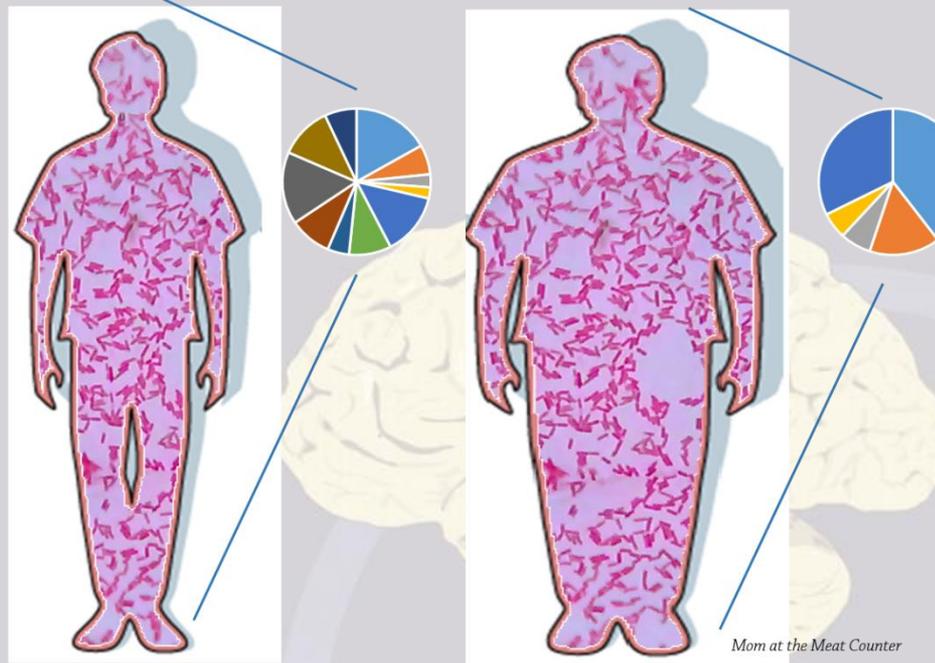
Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni M, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, Guastamacchia E, Triggiani V. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology*. 2015 Nov;3(6):1094-103. doi: 10.1111/andr.12099.

# Глиптины и микробиота полости рта

- Микробная ДПП-4 при контаминации - маркёр
- **ДПП-4** – аналог X-пролил дипептидилпептидазы (ХРДАР) *S.mutans* (**кариес**)
- **Глиптины** подавляют и человеческую и микробную ДПП-4 = торможение образования **микробных биопленок , снижение вирулентности**

1. Ohara-Nemoto Y, Shimoyama Y, Nakasato M, Nishimata H, Ishikawa T, Sasaki M, Kimura S, Nemoto TK. Distribution of dipeptidyl peptidase (DPP) 4, DPP5, DPP7, and DPP11 in human oral microbiota - potent biomarkers indicating presence of periodontopathic bacteria. FEMS Microbiol Lett. 2018 Sep 10. doi: 10.1093/femsle/fny221. [Epub ahead of print]

2. De A, Pompilio A, Francis J, Sutcliffe IC, Black GW, Lupidi G, Petrelli D, Vitali LA. Antidiabetic "gliptins" affect biofilm formation by *Streptococcus mutans*. Microbiol Res. 2018 Apr;209:79-85. doi: 10.1016/j.micres.2018.02.005.

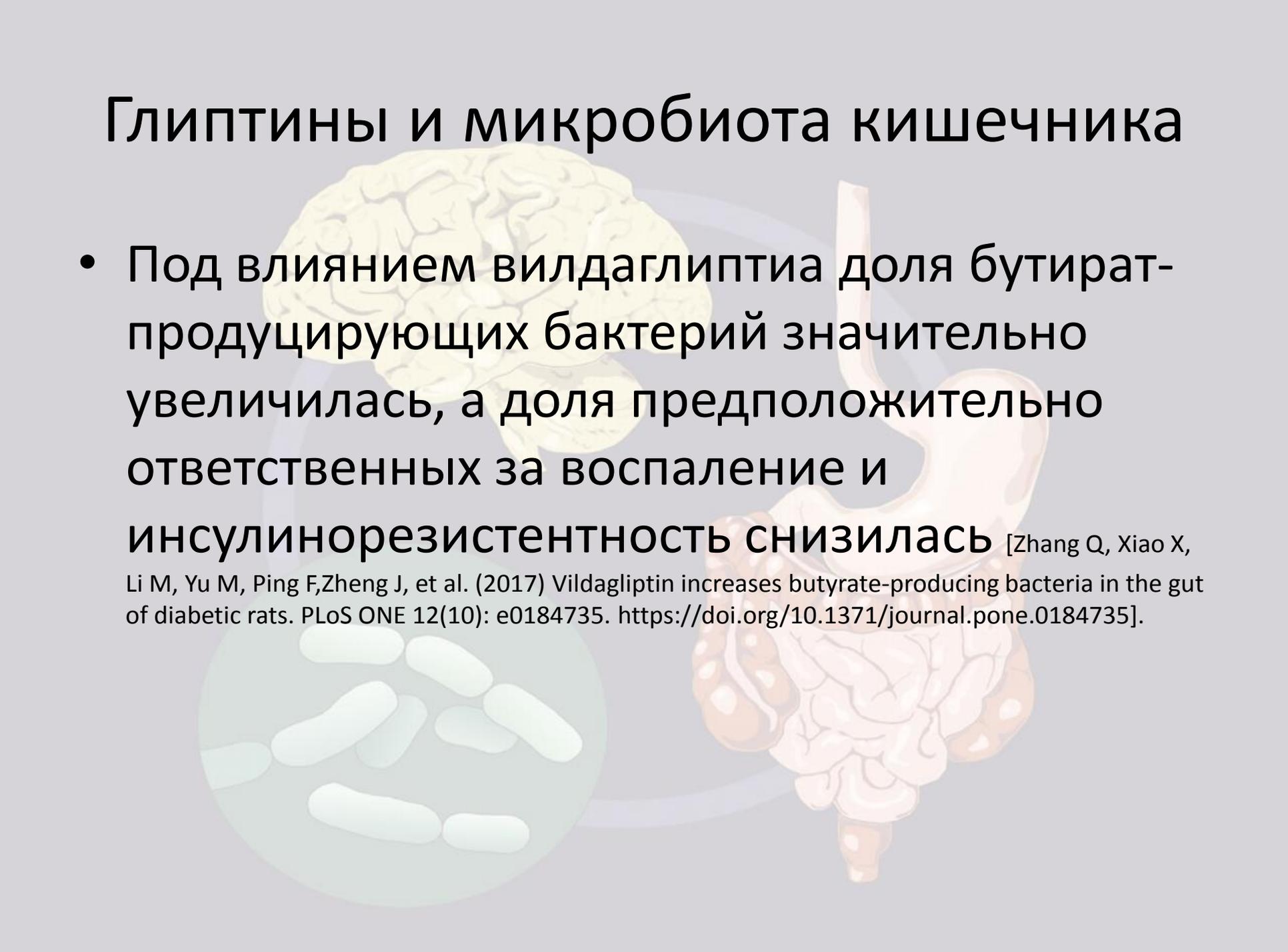


**Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), производимые Bacteroides участвуют в стимуляции выработки инкретинов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке цитокинов через рецепторы к КЦЖК**

Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношение у здоровых носителей стабильным и составляет следующую пропорцию

**Ацетат:Пропионат:Бутират  
= 60:20:20**

# Глиптины и микробиота кишечника



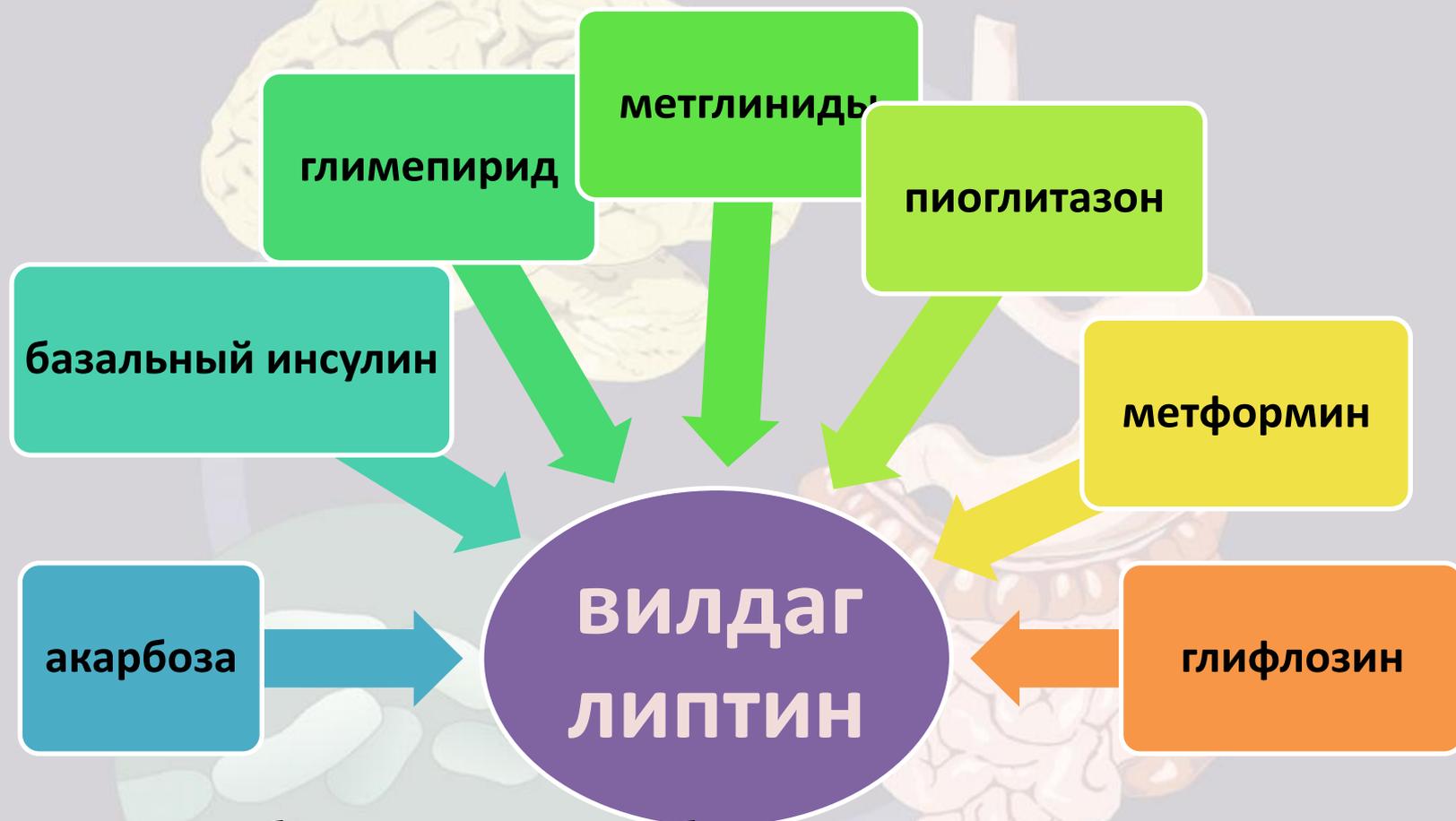
- Под влиянием вилдаглиптиа доля бутират-продуцирующих бактерий значительно увеличилась, а доля предположительно ответственных за воспаление и инсулинорезистентность снизилась [Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, Zheng J, et al. (2017) Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. PLoS ONE 12(10): e0184735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>].

# Идеально для старта

- Всеми исследователями подчеркивается, что ИН-терапия тем эффективнее, чем раньше начало применения (длительность заболевания)
- Оптимальная эффективность у старшего поколения (нивелируют вклад глюкагона в гипергликемию)
- Безопасны при возрасте более 65 лет [Shih CJ , Chen

HT , Kuo SC , Ou SM , Chen YTCardiovascular Outcomes of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Elderly Patients With Type 2 Diabetes:A Nationwide Study Am Med Dir Assoc. 2016 Jan;17(1):59-64.  
doi:10.1016/j.jamda.2015.10.009]

# Комбинации и их возможности



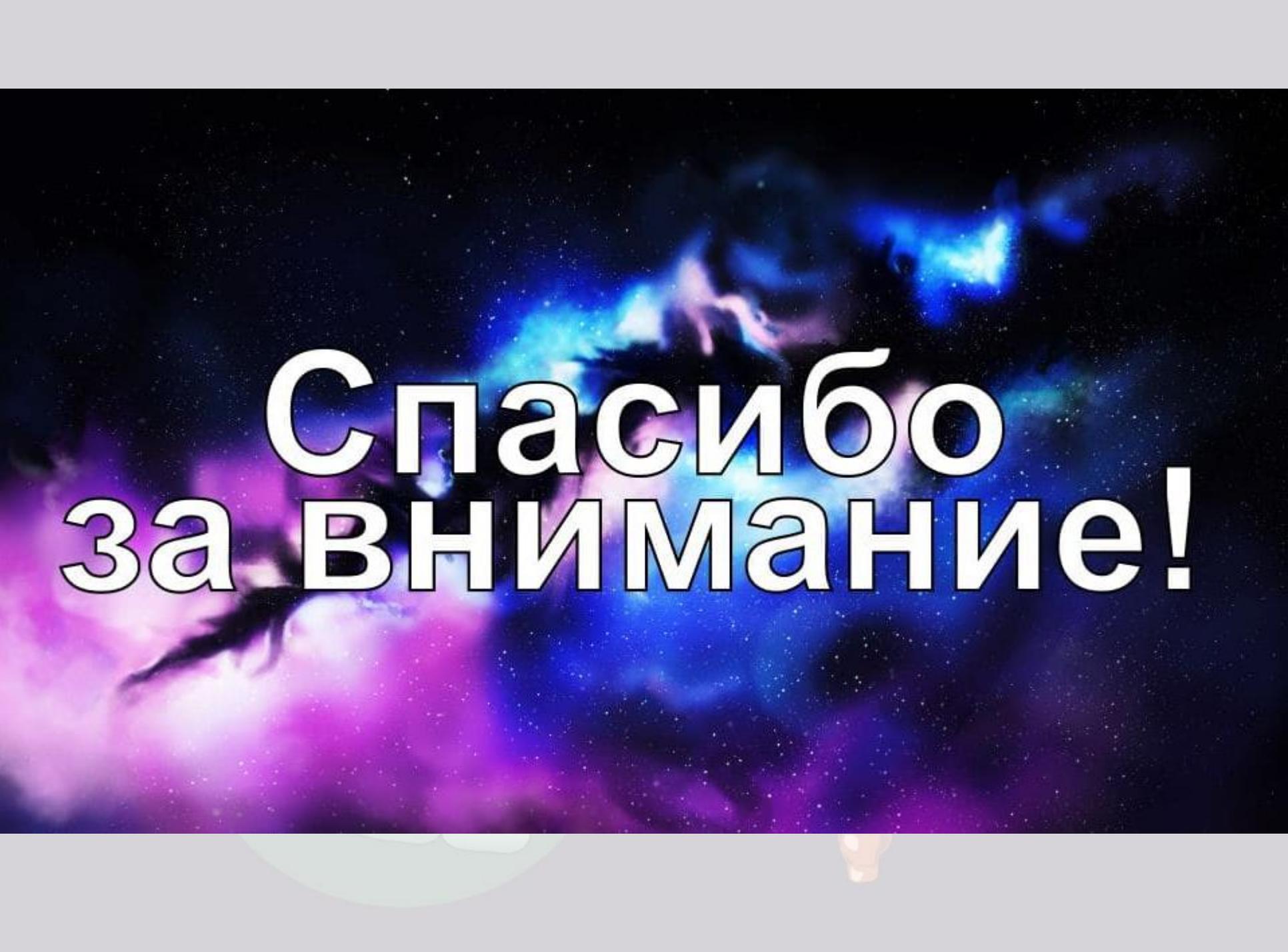
***Применимые безопасные комбинации из расчета имеющихся противопоказаний и сопутствующих нарушений у пациента***

[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.]

*«Мелочи не играют решающей роли, они играют всё»  
Х. Маккей*



***«Крупный успех составляется из множества предусмотренных и обдуманых мелочей»  
В. Ключевский***



**Спасибо  
за внимание!**

# Функции КЦЖК

- **Виды** короткоцепочечных жирных кислот
- **Ацетат – уксусная кислота**, является метаболитом всех полезных бактерий кишечника – повышает поглощение кислорода, кровообращение в слизистой, он, проходя через печень, снова поступает в кровь, становится энергетическим субстратом для клеток тканей и органов: мышечной ткани, сердца, почек, головного мозга и других. Уксусная и молочная кислота регулируют уровень pH, моторную и секреторную активность кишечника, обладают послабляющим и антимикробным эффектами.
- 
- **Пропионовая кислота – пропионат**, транспортируется в печень и включается в процесс глюконеогенеза и синтеза биогенных аминов, улучшает микроциркуляцию в слизистой кишечника и поддерживает в ней метаболические процессы, блокирует прикрепление к колоноцитам условно-патогенной микрофлоры. Пропионовая и масляная кислоты участвуют в синтезе гормонов, нейромедиаторов (серотонина, эндорфинов).
- 
- **Бутират – масляная кислота**, стимулирует обновление клеток слизистой кишечника – рост и пролиферацию энтероцитов, крипт, влияет на кровоток в слизистой, и является основным энергетическим субстратом для клеток кишечника, обеспечивая до 70% потребности в энергии. Кроме того, масляная кислота участвует в регуляции многих метаболических и сигнальных процессов в кишечнике. Основными поставщиками бутирата являются пептококки, фузобактерии, эубактерии, клостридии.
- 
- **Основные функции КЖК (влияние на слизистую кишечника):**
- Главный источник энергии для слизистой кишечника
- Стимуляция пролиферации и дифференциации клеток слизистой
- Стимуляция кровотока в слизистой
- Стимуляция образования слизи
- Стимуляция всасывания хлорида натрия, калия, магния и воды
- Снижение pH в толстой кишке
- Поддержание целостности слизистой.

# Рецепторы жирных кислот (FFA1–4) как терапевтические мишени

- **A** – ЛС, в том числе на основе НМС
  - **B** – диета (омега-3-ЖК, пищевые волокна, **КЖК**)
  - **C** – модуляция микробиоты (пребиотики, пробиотики, **метабиотики**)
- Улучшение жирового обмена
  - Стимуляция секреции инсулина
  - Модуляция энергетического обмена
  - Модуляция воспалительного ответа

