

Ингибитор дипептидилпептидазы-IV – ситаглиптин: новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа

Романцова Т.И.

Кафедра эндокринологии ММА им.И.М. Сеченова

Сахарный диабет 2 типа представляет собой гетерогенное заболевание, которое развивается вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности) и неадекватной секреции инсулина. Изменение секреторной функции поджелудочной железы обусловлено негативным влиянием как генетических, так и метаболических факторов, включая гипергликемию, избыточное содержание свободных жирных кислот, повышение продукции глюкагона. В ходе исследования UKPDS было показано, что естественное течение сахарного диабета 2 типа характеризуется прогрессирующим снижением функции β -клеток вне зависимости от характера проводимой терапии. Соответственно, необходимо создание новых лекарственных средств, позволяющих не только устранять характерные для диабета метаболические нарушения, но и обеспечивать сохранность функциональной активности β -клеток.

На основании результатов изучения роли желудочно-кишечных гормонов в регуляции углеводного обмена в настоящее время вниманию клиницистов практически одномоментно предложены два принципиально новых класса сахароснижающих препаратов, положительно влияющих на функцию островковых клеток: аналоги глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-IV.

В частности, в октябре 2006 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (United States Food and Drug Administration, FDA) зарегистрирован ингибитор дипептидилпептидазы IV ситаглиптин, предназначенный для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Механизм действия ситаглиптина тесно связан с основными биологическими эффектами глюкагоноподобного пептида-1.

Биологические эффекты глюкагоноподобного пептида

Гипотеза об антидиабетогенных свойствах биологически активных веществ, вырабатывающихся в кишечнике, была выдвинута еще в 1906 г., когда впервые В. Моогге и соавт. установили сахароснижающее действие экстрактов двенадцатиперстной кишки у больных с диабетом [34]. В 1929 г. E. Zunz и J. LaBarre сделали сообщение о наличии отчетливой энтеро-инсулярной взаимосвязи, поскольку, как было показано исследователями, в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта вырабатывается особый гуморальный фактор, способный снижать уровень гликемии [50]. Механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, стали уточняться лишь со второй половины XX века благодаря разработке радиоиммунологических методов исследования.

В 1964 г. Н. Elrick и соавт. продемонстрировали, что в ответ на пероральное введение глюкозы отмечается гораздо более выраженное усиление секреции инсулина, чем при внутривенной инфузии глюкозы [18]. Феномен постпрандиального увеличения секреции инсулина под влиянием факторов желудочно-кишечного происхождения получил название эффект инкретин [8]. Как в дальнейшем было определено в экспериментах на здоровых добровольцах, в зависимости от характера употребляемых нутриентов на долю эффекта инкретин приходится от 20 до 60% от всей постпрандиальной секреции инсулина [36].

С учетом ингибирующего влияния на секрецию соляной кислоты, первый идентифицированный гормон, обладающий инкретиновой активностью, получил название желудочный ингибирующий полипептид (ЖИП) [7]. В дальнейшем было предположено, что более приемлемым для данного гормона является отражающее его важнейший биологический эффект название глюкозо-зависимый инсулино-

ропный полипептид; в настоящее время в литературных источниках оба термина используются как синонимы [6]. Новые сведения о механизмах регуляции глюкозы были получены в процессе изучения структуры гена проглюкагона.

Ген проглюкагона кодирует целый ряд структурно схожих пептидов. Вследствие ткане-специфического посттрансляционного процессинга, опосредованного прогормональной конвертазой-2, в α -клетках островков образуется глюкагон. Протеолитическое расщепление проглюкагона под влиянием прогормональной конвертазы-3 в L-клетках желудочно-кишечного тракта приводит к образованию глицинина, оксинто-модулина, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкагоноподобного пептида-2 [38].

Как было определено W. Creutzfeldt в 1979 г., гормоны, относящиеся к группе инкретинов, должны соответствовать ряду критериев: 1) вырабатываться в желудочно-кишечном тракте в ответ на поступление питательных веществ (преимущественно углеводов); 2) стимулировать секрецию инсулина в концентрациях, легко достижимых при приеме пищи; 3) усиливать выработку инсулина по глюкозо-зависимому механизму [8].

ЖИП и ГПП-1 представляют собой два важнейших инкретина. ЖИП секретируется энтероэндокринными K-клетками двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки; продукция ГПП-1 осуществляется преимущественно L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника [15]. Если при уровне гликемии в пределах 5–6 ммоль/л гормоны оказывают вполне сопоставимое влияние на секрецию инсулина, то в условиях гипергликемии ГПП-1 обладает более отчетливым инсулинотропным действием [47]. Кроме того, в отличие от ЖИП, глюкагоноподобный пептид-1 способен подавлять секрецию глюкагона, замедлять эвакуацию пищи из желудка, а также усиливать чувство насыщения [23]. В связи с этим основные усилия исследователей были сконцентрированы на детальном изучении биологических эффектов ГПП-1 как потенциального средства для лечения сахарного диабета.

Наиболее мощными стимуляторами секреции ГПП-1 являются углеводы и жиры. В ответ на поступление в кишечник перевариваемой пищи, уровень гормона начинает меняться от базальных значений (в пределах 5–10 пмоль/л) до пиковых концентраций, соответствующих 25 пмоль/л [47]. Вновь образованные молекулы гормона подвергаются быстрому протеолитическому расщеплению под действием фермента дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV). Вследствие отщепления двух N-терминальных аминокислотных остатков формируется метаболит ГПП-1 (9–36 амид), лишенный естественных биологических эффектов. Период полувыведения составляет около 2 минут для интактного гормона (7–36 амид) и порядка 5 минут для его метаболитов [11]. Рецепторы ГПП-1, принадлежащие к семейству рецепторов, связанных с G-белком (7 трансмембранных доменов), локализованы на α - и β -клетках островков Лангерганса, а также в легких, сердце, почках, желудочно-кишечном тракте, головном мозге [31].

Влияние глюкагоноподобного пептида-1 на функцию β -клетки

При наличии сахарного диабета 2 типа содержание ГПП-1 снижено, однако все метаболические реакции в ответ на введение экзогенного гормона сохраняются [46]. Повышение секреторной активности β -клеток на фоне введения ГПП-1 наблюдается не только на ранних стадиях заболевания, но и при необходимости назначения инсулинотерапии вследствие развития вторичной резистентности к препаратам сульфонилмочевины [37]. Характерной особенностью сахароснижающей терапии с использованием ГПП-1 является низкий риск развития гипогликемии по сравнению с такими инсулинотропными препаратами, как производные сульфонилмочевины либо дериваты бензойной кислоты [27].

ГПП-1 оказывает действие на АТФ-зависимые калиевые каналы с последующей деполяризацией клеточной мембраны путем активации протеинкиназы A. С другой стороны, ГПП-1 обладает прямыми стимулирующими эффектами на L-тип кальциевых каналов, что приводит к повышению поступления кальция из внеклеточных источников. Гормон усиливает также мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных депо и стимулирует экзоцитоз [21, 22].

В целом инсулинотропная активность ГПП-1 определяется уровнем гликемии. Пороговый уровень для начала действия составляет около 70 мг%, клинически значимое усиление секреции инсулина фиксируется при концентрации глюкозы в пределах 110 мг%, в то время как препараты сульфонилмочевины могут вызывать деполяризацию клеточной мембраны даже при низких значениях гликемии [24, 35].

По данным экспериментальных исследований было показано, что помимо непосредственного увеличения секреции инсулина, ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена проинсулина и процессы биосинтеза инсулина [14]. Кроме того, ГПП-1 активирует дифференциацию и пролиферацию β -клеток, подавляет их апоптоз, а также индуцирует неогенез островковых клеток из клеток-предшественников, располагающихся в протоках поджелудочной железы [16].

Подавление апоптоза под действием ГПП-1 установлено, в частности, в клетках островков у крыс с сахарным диабетом линии Zucker, у мышей линии db/db и при стрептозотоцин-индуцированном диабете; в изолированных β -клетках у крыс с апоптозом, индуцированным цитокинами; в изолированных клетках островков человека [32].

У крыс после частичной панкреатэктомии назначение агониста рецепторов ГПП-1 эксендина-4 приводит к регенерации массы β -клеток вследствие их пролиферации и индукции неогенеза [48]. В то же время у мышей с нокаутированным геном рецепторов ГПП-1 адаптация β -клеток после панкреатэктомии существенно замедлена [9].

Предположительно ГПП-1 влияет на рост и дифференциацию островковых клеток прежде всего путем повышения экспрессии панкреато-дуоденального домашнего домена гена-1 (PDX-1—pancreatic duodenal homeobox gene 1), который обеспечивает развитие поджелудочной железы еще в эмбриональном перио-

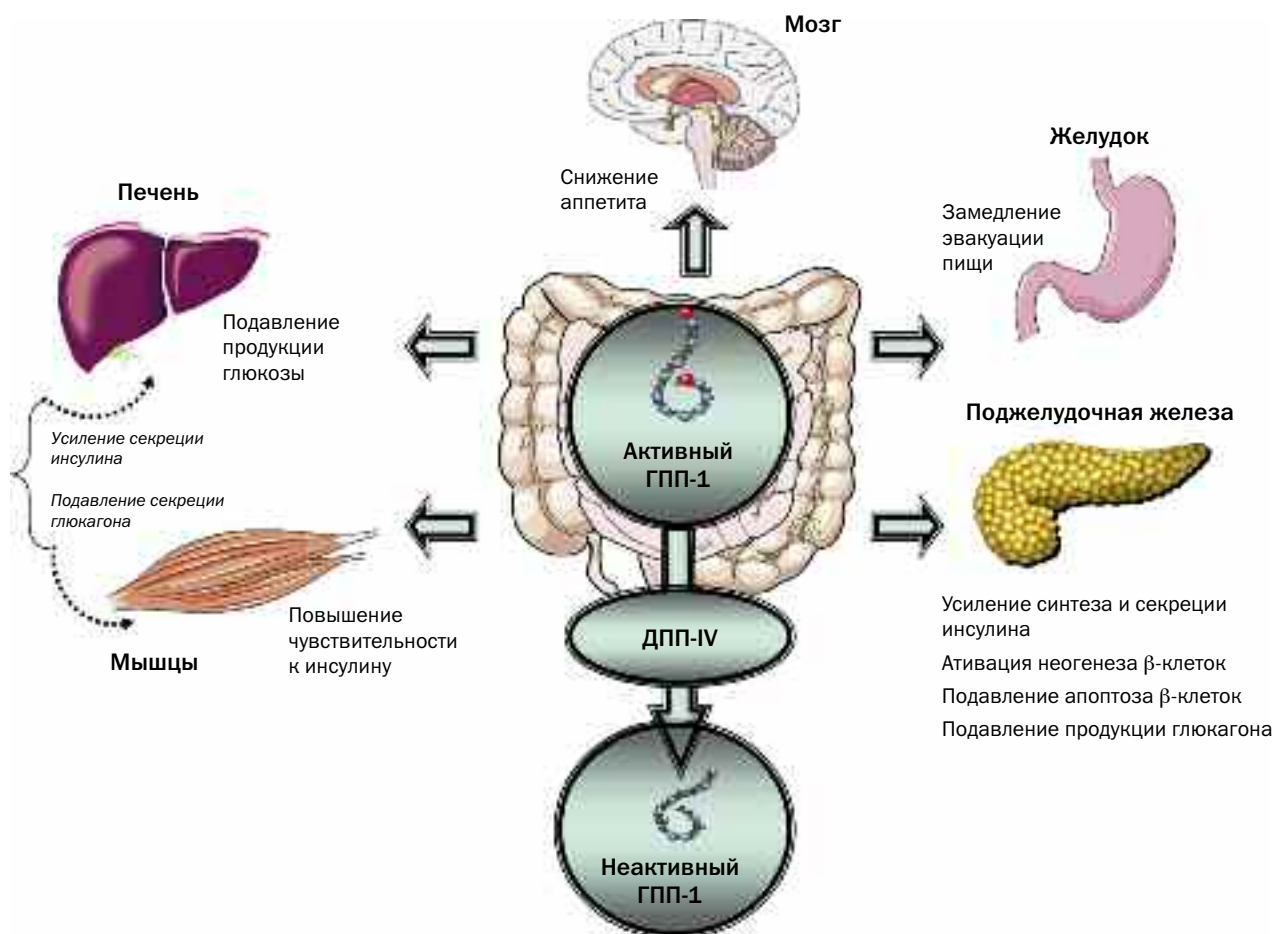


Рисунок 1. Роль глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в регуляции углеводного обмена. ДПП-IV: дипептидилпептидаза IV.

де. Мутации PDX-1 сопровождаются развитием агенезии поджелудочной железы [28].

В β -клетках крысиной инсулиномы INS-1 глюкагоноподобный пептид-1 активирует экспрессию генов *c-fos*, *c-jun*, *junB*, *zif-268*, *nur-77*, кодирующих транскрипционные факторы, принимающие участие в клеточной пролиферации и дифференциации. Кроме того, ГПП-1 усиливает активность фосфотидилинозитол-3-киназы и трансактивацию рецепторов эпидермального ростового фактора, а также стимулирует транскрипцию генов, участвующих в процессах синтеза и секреции инсулина (ГЛЮТ-2, гексокиназы) [32].

Нормализация уровня глюкозы на фоне ГПП-1 достигается не только путем действия на β -клетки, но и вследствие подавления секреции глюкагона, что способствует уменьшению продукции глюкозы печенью. Наиболее вероятно, что снижение уровня глюкагона опосредовано инсулином и соматостатином; вопрос о возможности прямого влияния на α -клетку в настоящее время остается спорным. Как и инсулинотропные эффекты, процесс ингибирования продукции глюкагона является глюкозо-зависимым [15].

Внепанкреатические эффекты глюкагоноподобного пептида -1

Постпрандиальный уровень гликемии определяется как характером секреции инсулина и продукции глюкозы печенью, так и особенностями всасывания пищи

из желудочно-кишечного тракта. Глюкагоноподобный пептид-1 тормозит скорость опорожнения желудка; тонус гладкой мускулатуры дна желудка снижается, в то время как тонус привратника усиливается. Помимо того, у животных и человека под влиянием ГПП снижается секреция соляной кислоты [43]. Влияние на двигательную и секреторную функции желудка осуществляется путем подавления активности блуждающего нерва. Так например, у крыс при вагусной афферентной денервации изменений перистальтики желудка в ответ на введение ГПП-1 не наблюдается [29]. Изменение скорости эвакуации пищи способствует менее выраженным колебаниям концентрации постпрандиальной гликемии, соответственно снижается потребность в быстром и мощном выбросе инсулина.

Присутствие ГПП-1 и его рецепторов в головном мозге свидетельствует о немаловажной роли гормона в поддержании функции центральной нервной системы. Как показано в экспериментальных работах, внутрижелудочковое введение ГПП-1 у крыс приводит к существенному снижению объема потребляемой пищи. Эта реакция блокируется при добавлении антагониста ГПП-1 рецепторов эксендина (9–39) [45]. Уменьшение суточного калоража, и соответственно массы тела, продемонстрировано также при использовании ряда дериватов и аналогов ГПП-1 [33].

По данным А. Flint и соавт. (1998), у здоровых добровольцев на фоне введения ГПП-1 суточный кало-

раж снижался на 21% [20]. При подкожном применении гормона в течение 6 недель уменьшение массы тела у больных с сахарным диабетом 2 типа в среднем составило 1,9 кг [49]. Как было отмечено в работе R.R. Schick и соавт. (2003), в проведении сигналов насыщения ГПП-1 задействованы преимущественно латеральные, дорсомедиальные и вентромедиальные гипоталамические зоны [42]. Тем не менее, необходимо отметить, что у мышей с нокаутированным геном рецепторов ГПП-1 пищевое поведение и масса тела не изменены, что не позволяет отнести глюкагоноподобный пептид-1 к числу долгосрочных регуляторов энергетического баланса [44].

В эксперименте у животных ГПП-1 оказывает определенное влияние на сердечно-сосудистую систему. У крыс внутривенное либо внутрижелудочковое введение ГПП-1 сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и артериального давления; реакции не наблюдаются после двусторонней ваготомии либо при назначении эксендина (9–39) [3]. Клинически значимых изменений сердечной деятельности у человека на фоне ГПП-1 не выявлено. Основные биологические эффекты гормона отмечены на рис. 1.

Терапевтический потенциал глюкагоноподобного пептида -1

Перспективы использования в клинической практике препаратов, моделирующих основные биологические эффекты ГПП-1, определяются многофакторным положительным влиянием гормона на показатели углеводного обмена.

Одну из ключевых позиций в патогенезе сахарного диабета 2 типа занимает нарушение секреторной функции β -клеток, характеризующееся, в частности, потерей первой быстрой фазы высвобождения

инсулина, а также изменением его пульсирующего режима секреции. К настоящему времени на основании экспериментальных и клинических исследований установлено, что ГПП-1 стимулирует глюкозо-зависимую секрецию инсулина, восстанавливает первую фазу и волнообразный характер выработки гормона [39, 40, 47].

У многих больных с сахарным диабетом 2 типа наблюдается повышение секреции глюкагона. Негативное влияние гиперглюкагонемии (прежде всего на продукцию глюкозы печенью) может быть успешно устранено при назначении ГПП-1 [15].

Патология двигательной функции желудка при сахарном диабете проявляется как замедлением, так и ускорением эвакуации пищи. Применение ГПП-1 с учетом особенностей перистальтики пациентов способствует снижению скорости поступления нутриентов в кровяное русло, и соответственно, обеспечивает сахароснижающий эффект в постпрандиальном периоде [43].

Избыточная масса тела либо ожирение, наблюдающиеся у 80–90% больных с сахарным диабетом 2 типа, играют важнейшую роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении секреторной функции β -клеток. Благодаря использованию ГПП-1 снижается аппетит и масса тела [20, 33].

Уменьшение массы β -клеток вследствие ускорения апоптоза является одной из наиболее весомых причин развития нарушений углеводного обмена. Учитывая потенциальную возможность ГПП-1 подавлять запрограммированную смерть β -клеток, стимулировать их неогенез, дифференциацию и пролиферацию, не исключено, что новые методы терапии сахарного диабета 2 типа смогут существенно замедлять прогрессирование заболевания [32].

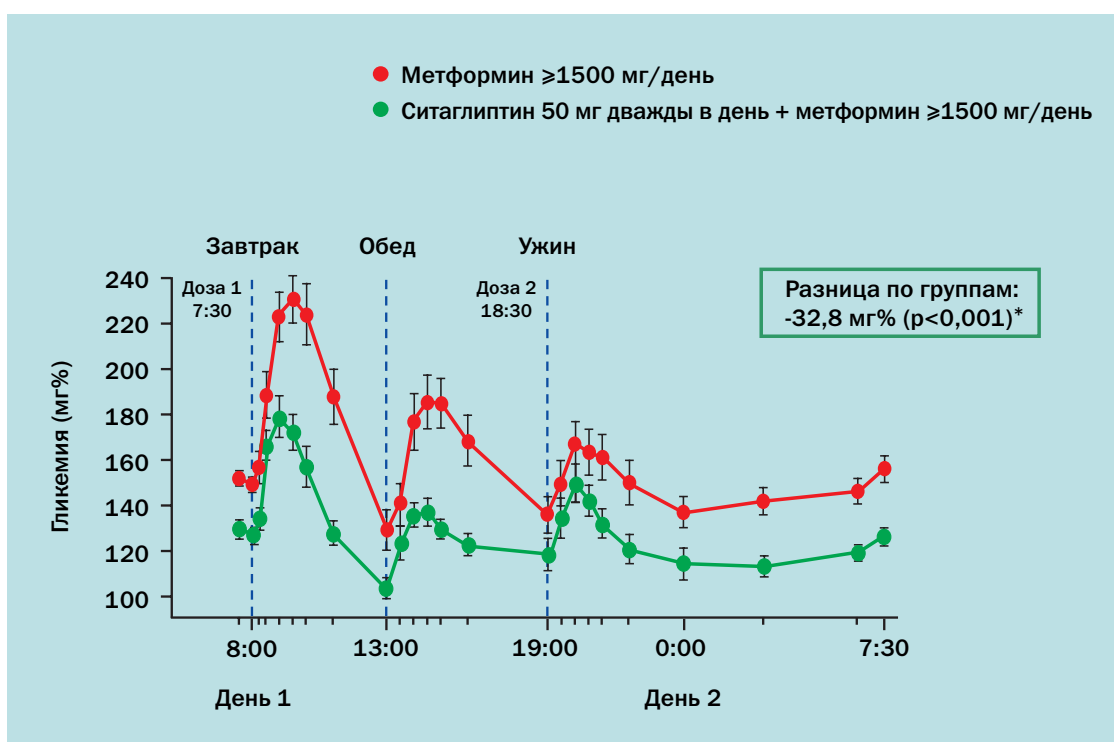


Рисунок 2. Показатели гликемии в течение суток на фоне монотерапии метформином и его комбинации с ситаглиптином.

Учитывая быструю инактивацию ГПП-1 под влиянием дипептидилпептидазы-IV, при подготовке новых лекарственных средств исследователями были определены две стратегии: 1) создание резистентных к действию фермента синтетических аналогов (инкретиномиметиков), 2) разработка селективных ингибиторов ДПП-IV, предотвращающих разрушение эндогенного гормона.

Основные результаты применения аналогов глюкагоноподобного пептида-1 у больных с сахарным диабетом 2 типа

Агонист рецепторов ГПП-1 эксендин-4 был изолирован из слюны ядовитой ящерицы *Gila monster* (*Heloderma Suspectum*). Состав и последовательность аминокислот эксендина-4 на 53% совпадает с особенностями структуры глюкагоноподобного пептида-1. По сравнению с глюкагоноподобным пептидом-1, эксендин-4 более резистентен к действию ДПП-IV (в N-терминальном фрагменте вместо предпоследнего аминокислотного остатка глицина присутствует аланин), период полураспада у человека составляет 26 минут [19].

Синтетический эксендин-4 эксенатид (AC2993, BYETTA®; Eli Lilly/Amylin Pharmaceuticals, Inc.), представляет собой первый инкретиномиметик, утвержденный US FDA для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Эксенатид может использоваться в сочетании с метформином, препаратами сульфонилмочевины либо в комбинации с обеими группами лекарственных средств при отсутствии компенсации на фоне применения данных видов лечения. Как и ГПП-1, в экспериментальных исследованиях у животных и человека эксенатид стимулирует секрецию инсулина, подавляет продукцию глюкагона, активирует неогенез и пролиферацию β -клеток, снижает аппетит, замедляет эвакуацию пищи из желудка. При подкожной инъекции максимальная концентрация эксенатида в плазме наблюдается через 2 часа, период полувыведения составляет 3–4 часа [17].

Наиболее крупной работой по оценке эффективности и безопасности эксенатида явилась серия из трех исследований, объединенных названием AMIGO (AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes). В каждое из трех исследований были включены пациенты (суммарно 1476 человек) с неудовлетворительными показателями углеводного обмена на фоне текущей терапии производными сульфонилмочевины, либо метформином, либо комбинированной терапии с использованием данных видов препаратов. Исследование длительностью 30 недель проводилось по тройному слепому плацебо-контролируемому дизайну. К исходной сахароснижающей терапии добавлялись плацебо либо эксенатид (доза 5 мкг или 10 мкг дважды в сутки в виде подкожных инъекций).

К 30 неделе на фоне максимальных доз эксенатида уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с исходными значениями в среднем снизился на 0,8% (на 1% по сравнению с плацебо). Оптимизация показателей HbA1c при использовании эксенатида была достигнута прежде всего за счет

снижения постпрандиальной гликемии. Снижение массы тела в основной группе составило в среднем 1,6 кг — 2,8 кг (0,7 кг — 2,5 кг по сравнению с контрольной группой).

Среди побочных эффектов эксенатида наиболее типичным проявлением является тошнота (практически у 50% больных основной группы), которая обусловлена либо изменениями перистальтики желудочно-кишечного тракта, либо центральными эффектами гормона. Эпизоды гипогликемии встречались преимущественно у пациентов, получавших эксенатид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, частота гипогликемии при сочетании эксенатида и метформина была сопоставимой с группой, получавшей плацебо [13].

У больных с декомпенсацией на фоне пероральных сахароснижающих препаратов проведена сравнительная оценка эффективности эксенатида и инсулина гларгин. После 26 недель лечения показатели HbA1c снизились на 1%, масса тела — на 2,3 кг в группе, получавшей эксенатид. На фоне гларгина HbA1c уменьшился на 1,1%, масса тела увеличилась на 1,8 кг [25].

В настоящее время проводится оценка эффективности и безопасности эксенатида при использовании его в виде монотерапии, а также в сочетании с пиоглитазоном.

Увеличение длительности действия ГПП-1 возможно при его связывании с альбумином. К числу подобных аналогов ГПП-1 относится лираглутид с периодом полураспада после однократной инъекции от 11 до 15 часов (Novo Nordisk), CJC-1131 (ConjuChem, период полураспада до 10 дней), альбугон (Human Genome Sciences, период полураспада 2–4 дня) [12]. Указанные инкретиномиметики находятся на различных стадиях исследований.

Ингибитор дипептидилпептидазы-IV ситаглиптин: оценка эффективности и безопасности у больных сахарным диабетом 2 типа

Дипептидилпептидаза-IV (ДПП-IV) представляет собой гликопротеин, связанный с мембраной клеток во многих органах и тканях (почках, печени, поджелудочной железе, плаценте, селезенке, вилочковой железе, эндотелии сосудов и др.), либо присутствующий в виде растворимой формы в сыворотке крови. ДПП-IV принимает участие в регуляции иммунитета, воспалительных реакциях, а также в метаболизме ряда гормонов и цитокинов [2]. Наиболее известными эффектами является влияние ДПП-IV на процесс деградации инкретинов.

Возможность применения ингибиторов ДПП-IV в качестве пероральной сахароснижающей терапии стала изучаться с 1995 года [11]. Важнейшей особенностью данного подхода к лечению больных с сахарным диабетом 2 типа является увеличение длительности действия эндогенных инкретинов (ЖИП и ГПП-1), т.е. мобилизация собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией. К числу ингибиторов ДПП-IV, обладающих явным положительным влиянием на показатели углеводного обмена,

относятся ситаглиптин (МК-0431; MSD), вилдаглиптин (LAF-237; Novartis), саксаглиптин (BMS-477118; Bristol-Myers Squibb) [10].

В настоящее время ситаглиптин (МК-0431, JANUVIA® - MSD) является единственным ингибитором ДПП-IV, рекомендованным FDA для лечения пациентов с диабетом 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином либо тиазолидиндионами.

В ранних экспериментальных работах было показано, что назначение ситаглиптина здоровым добровольцам в течение 10 дней сопровождается выраженным снижением уровня ДПП-IV (разница по сравнению с плацебо составила 80%), а также увеличением концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (уровень гормона был в два раза выше, чем в контрольной группе) [4]. У пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена на фоне приема ситаглиптина в течение 28 дней к концу наблюдения концентрация ДПП-IV была на 90% ниже по сравнению с плацебо, соответственно показатели ГПП-1 в 2,7 раза превышали значения в группе сравнения [26]. Ситаглиптин выводится преимущественно почками, период полураспада составляет 11,8–14,4 часа [2].

К моменту регистрации ситаглиптина FDA оценка эффективности и безопасности препарата в рамках клинических испытаний изучена более чем у 2.700 больных с сахарным диабетом 2 типа.

Эффективность ситаглиптина при его использовании в качестве монотерапии определена в целом ряде работ. Так например, в процессе двойного слепого исследования, в котором приняли участие 741 пациента с неудовлетворительными показателями углеводного обмена, после рандомизации в течение 24 недель однократно в день назначались ситаглиптин (две основные группы больных, дозы препарата 100 или 200 мг) либо плацебо. Исходно уровень HbA1c в среднем по выборке составил 8,0%. К концу периода наблюдения на фоне ситаглиптина 100 либо 200 мг по сравнению с плацебо изменение показателей HbA1c составило соответственно -0,79% и -0,94%; динамика уровня гликемии натощак соответственно -0,9 ммоль/л и -1,2 ммоль/л, постпрандиальные значения гликемии отличались от контрольной группы на -2,6 ммоль/л и -3,0 ммоль/л. У пациентов, получавших разные дозы ситаглиптина, статистически значимой разницы по рассматриваемым показателям в данном исследовании не установлено. Соотношение проинсулин/инсулин в целом было существенно ниже по сравнению с плацебо на фоне применения ситаглиптина, что свидетельствует о выраженном положительном влиянии препарата на функцию β-клеток. По частоте эпизодов гипогликемии обе основные группы не отличались от группы контроля [1].

Оценка эффективности ситаглиптина в комбинации с метформином определена в процессе двух крупных исследований.

В одном из них пациенты с декомпенсацией на фоне применения метформина (в дозе от 1500 мг в день и более) были рандомизированы на группы, получавшие в дальнейшем в течение 4 недель помимо метформина либо ситаглиптин в дозе 50 мг дважды в день, либо плацебо. По сравнению с контрольной группой на фоне ситаглиптина уровень гликемии натощак к концу исследования был ниже на 1,1 ммоль/л [5]. Средние значения гликемии в течение суток (ежечасное определение показателей) приведены на рис. 2.

В другой работе со сходным дизайном с участием 701 пациента ситаглиптин назначался в дозе 100 мг однократно в сутки в течение 24 недель. По сравнению с плацебо к моменту завершения исследования на фоне ситаглиптина уровень HbA1c был ниже на 0,65%, показатели гликемии натощак — на 1,4 ммоль/л, постпрандиальные значения гликемии — на 2,8 ммоль/л [30].

Оценка эффективности ситаглиптина (100 мг однократно в день) при его добавлении к монотерапии пиоглитазоном проведена в многоцентровом двойном плацебо-контролируемом исследовании суммарно у 928 больных с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 недель. Исходно в среднем уровень HbA1c составлял 8,0%; уровень гликемии натощак — 9,3 ммоль/л. Сочетание ситаглиптина с пиоглитазоном при сравнении с контрольной группой привело к снижению HbA1c на 0,7%; показателей гликемии натощак на 1,0 ммоль/л. Целевых показателей гликированного гемоглобина (< 7%) достигли 45% и 23% больных в основной и контрольной группах соответственно [41].

По данным проведенных исследований терапия ситаглиптином у большинства больных хорошо переносится. В целом частота гипогликемии была сопоставимой, либо существенно меньше по сравнению с контрольными группами. Наиболее распространенными побочными эффектами являются заложенность носа, сухость во рту, головные боли, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы (по сравнению с плацебо разница в среднем составляет от 0,1% до 1,5%) [2].

В отличие от терапии эксенатидом, на фоне применения ситаглиптина снижения массы тела не наблюдается. В то же время, преимуществами использования ситаглиптина в качестве сахароснижающей терапии является нейтральное влияние на массу тела, что выгодно отличает его от эффектов инсулинотерапии, а также возможность использования препарата в пероральной форме.

Таким образом, учитывая многофакторные положительные эффекты ситаглиптина как ингибитора дипептидилпептидазы-IV, в настоящее время открываются широкие возможности воздействия на патофизиологию сахарного диабета. Полностью определить потенциал ингибиторов ДПП-IV позволят новые продолжительные многоцентровые исследования.

1. Aschner P, Kipnes M, Luncford J. et al. Sitagliptin monotherapy improved glycemic control in the fasting and postprandial states and beta-cell function after 24 weeks in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions; June 9–13 2006; Washington, DC. Abstract 1995-PO.
2. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *J Clin Pract*, 2006, 60, 11, 1454-1470
3. Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7–36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol*, 1999, 277:E784–E791
4. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther*, 2006, 28:55–72.
5. Brazg R, Thomas K, Zhao P et al. Effect of adding MK-0431 to on-going metformin therapy in type 2 diabetic patients who have inadequate glycemic control on metformin [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 65th Annual Scientific Sessions; June 10–14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 11-OR.
6. Brown JC, Pederson RA. GI hormones and insulin secretion. In: James VHT (ed) 5th International Congress on Endocrinology, 1976, vol 2. Excerpta Medica, Hamburg, pp 568-570
7. Brown JC. A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and the tryptic peptides. *Can J Biochem*, 1971, 49:255-261
8. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia*, 1979, 16:75–85
9. De Leon DD, Deng S, Madani R et al. Role of endogenous glucagon-like peptide-1 in islet regeneration following partial pancreatectomy. *Diabetes*, 2003, 52:365–371
10. Deacon CF, Ahren B, Holst J. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: a novel approach for the prevention and treatment of type 2 diabetes? *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, 13 :1091–1102
11. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al.: Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*, 1995, 44 :1126–1131
12. Drucker DJ The evidence for achieving glycemic control with incretin mimetics. *The Diabetes Educator*, Vol. 32, No Supplement 2, 72S-81S, 2006
13. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84:3434-3438
14. Drucker DJ. Glucagon like peptides. *Diabetes*, 1998; 47:159-169.
15. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology*, 2001, 142 :521–527
16. Drucker DJ. Incretin-based therapies. A clinical need filled by unique metabolic effects. *The Diabetes Educator*, 2006, Vol. 32, No Supplement 2, 65S – 71S
17. Dungan K, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clin Diabetes*, 2005; 23:56–62
18. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24:1076-1082
19. Eng J, Kleinman WA, Singh L et al. Isolation and characterization of exendin 4, an exendin 3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem*, 1992, 267:7402–7405
20. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*, 1998, 101:515-520
21. Gromada J, Bokvist K, Ding WG et al. Glucagon-like peptide 1 (7–36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes*, 1998, 47: 57–65
22. Gromada J, Dissing S, Bokvist K et al. Glucagon-like peptide I increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. *Diabetes*, 1995, 44: 767–774
23. Habener JF. The incretin notion and its relevance to diabetes. In: Vinik AI (ed) *Gastrointestinal Hormones in Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1993, vol 22:775-794
24. Hargrove DM, Nardone NA, Persson LM et al. Glucose-dependent action of glucagon-like peptide-1(7–37) in vivo during short- or long-term administration. *Metabolism*, 1995, 44:1231–1237
25. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. GWAA Study Group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005, 143:559-569
26. Herman GA, Bergman A, Fang L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of MK-0431 over 28 days in middle-aged, obese subjects [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 65th Annual Scientific Sessions; June 10–14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 497-P.
27. Holz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7–37). *Nature*, 1993, 361:362–365
28. Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes*, 2001, 50 :785–796
29. Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol*, 1997, 273:G920–G927
30. Karasik A, Charbonnel B, Liu J, et al. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions; June 9–13, 2006; Washington, DC. Abstract 501-P.
31. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*, 1999, 20: 876–913
32. List JF, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286: E875-E881
33. Meier J, Gallwitz B, Schmidt W, Nauck M. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol*, 2002, 440: 269–270
34. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J*, 1906, 1: 28-38
35. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 :1239–1246
36. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 492–498
37. Nauck MA, Sauerwald A, Ritzel R et al. Influence of glucagon-like peptide 1 on fasting glycemia in type 2 diabetic patients treated with insulin after sulfonylurea secondary failure. *Diabetes Care*, 1998, 21:1925–1931
38. Orskov C, Holst JJ, Poulsen SS, Kirkegaard P. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia*, 1987, 30:874-881
39. Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic β -cell function. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143 :717–725
40. Ritzel R, Schulte M, Porsken N, Nauck MS, et al. Glucagon-like peptide 1 increases secretory burst mass of pulsatile insulin secretion in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 2001, 50:776–784
41. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Addition of sitagliptin to pioglitazone improved glycemic control with neutral weight effect over 24 weeks in inadequately controlled type 2 diabetes (T2DM) [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions; June 9–13, 2006; Washington, DC. Abstract 556-P.
42. Schick R.R., Zimmermann J.P., vorm Walde T. et al. Peptides that regulate food intake: glucagon-like peptide 1-(7-36) amide at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am J Physiol*, 2003, 284: R1427-R1435
43. Schirra J, Wank U, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1(7–36)amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. *Gut*, 2002, 50: 341–348
44. Scrocchi LA, Brown TJ, McCluskey N, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med*, 1996, 2:1254-1258
45. Turton DD, O'Shea D, Gunn J et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 1996, 379:69-72
46. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2001, 50:609–613
47. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept*, 2003, 114: 115–121
48. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 1999, 48:2270–2276
49. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002, 359 :824–830
50. Zund E, LaBarre J. Contributions a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: relations entre les secretions externe et interne du pancreas. *Arch Int Physiol Biochim*, 1929, 31:20-44