

Патогенетическое обоснование и эффективность применения вилдаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа

Т.И. Романцова

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова,
зав. кафедрой – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Инсулинорезистентность на уровне мышечной ткани и печени в сочетании с функциональной недостаточностью β -клеток поджелудочной железы представляет собой основу патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2). Как у становлено в настоящее время, нарушения функции β -клеток являются гораздо более ранними и выраженными, чем это предполагалось сравнительно недавно. Следовательно, для достижения более оптимального управления диабетом, профилактики либо замедления прогрессирующей функциональной недостаточности β -клеток, определяющейся уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе, необходима новая, более ранняя и агрессивная тактика терапии. Одним из возможных подходов является терапия, основанная на воспроизведении эффектов инкретиномиметика глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). В условиях гипергликемии ГПП-1 усиливает секрецию инсулина, подавляет продукцию глюкагона, улучшает функцию β -клеток и замедляет перистальтику желудка. У больных СД2 содержание ГПП-1 снижено. Кроме того, ГПП-1 быстро распадается под воздействием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Результаты исследований показали, что новый ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин существенно снижает показатели HbA_{1c} , уровни глюкозы натощак и после еды при его использовании как в виде монотерапии, так и при комбинации с традиционными сахароснижающими препаратами. Преимуществами применения вилдаглиптина является небольшой спектр побочных эффектов, низкая частота гипогликемии, нейтральное влияние на массу тела, удобный способ применения в виде перорального однократного приема. Кроме того, вилдаглиптин способен предотвращать снижение функции β -клеток. Таким образом, может модифицировать естественное прогрессирующее течение диабета, что, тем не менее, необходимо подтвердить с помощью долгосрочных контролируемых исследований. *Ключевые слова:* вилдаглиптин, инкретины, глюкагоноподобный пептид - 1, ингибитор дипептидилпептидазы - IV.

Resume. Insulin resistance in muscle and liver and β -cell failure represent the core pathophysiologic defects in type 2 diabetes. Now it is recognized that the β -cell failure occurs much earlier and is more severe than previously thought. As a result, earlier and more aggressive new therapy is needed to achieve better control of diabetes and to prevent/slow the progressive β -cell failure that already is well established in IGT subjects. One approach is to target the incretin mimetic hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). When blood glucose levels are elevated, GLP-1 stimulates insulin secretion, decreases glucagon secretion, improves β -cell function, and slows gastric emptying. GLP-1 production is reduced in patients with type 2 diabetes. Furthermore, GLP-1 is rapidly degraded by the dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) enzyme. Trials have showed, that new inhibitor DPP-4 vildagliptin (Galvus) have been demonstrated to significantly reduce HbA_{1c} , fasting and prandial glucose levels when used as monotherapy and in combination with traditional agents. Advantages of vildagliptin include few adverse events, low risk of hypoglycaemia, neutral effect on body weight, and a once-daily oral dosing regimen. In addition, vildagliptin may preserve the decline in β -cell function. Hence, vildagliptin may modify the natural progressive course of diabetes; this however, must be confirmed with longer-term controlled studies. *Key words:* vildagliptin, incretins, glucagon-like peptide-1, dipeptidyl peptidase IV inhibitor.

Инсулинорезистентность на уровне мышечной ткани и печени в сочетании с функциональной недостаточностью β -клеток поджелудочной железы представляет собой основу патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2).

Выполненные в последние годы исследования показали, что нарушения функции β -клеток являются гораздо более ранними и выраженными, чем это предполагалось сравнительно недавно.

Так, согласно данным UKPDS, считалось, что на момент диагностики СД2 функциональные возможности β -клеток составляют лишь 50% от их потенциала [61]. В настоящее время установлено, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) уже потеряно

до 80% функциональной активности β -клеток и до 50% их массы [12, 26]. Таким образом, развитие микрососудистых осложнений задолго до манифестации СД2 вполне закономерно: частота ретинопатии при НТГ составляет 8–13%, нейропатии – 5–10% [19, 59].

Как отмечает DeFronzo R. D. (2009), помимо мышечной ткани, печени и β -клеток («правящий триумvirат»), в патогенезе СД2 не менее важную роль играют адипоциты (активация липолиза), желудочно-кишечный тракт (дефицит инкретинов либо резистентность к их действию), α -клетки поджелудочной железы (гиперпродукция глюкагона), почки (усиление реабсорбции глюкозы) и головной мозг (повышение аппетита вследствие дисбаланса нейротрансмиттеров на фоне инсулинорезистентно-

сти). В целом все эти ткани и органы образуют «зловещий октет», предопределяющий более жесткие требования к тактике лечения СД2:

1) для коррекции множественных патофизиологических нарушений необходимо применение комбинированной медикаментозной терапии;

2) терапия должна быть направлена не просто на снижение гликированного гемоглобина (A_{1c}), но и на все известные патогенетические факторы СД2;

3) лечение следует начинать как можно раньше с целью профилактики либо замедления прогрессии недостаточности β -клеток, наблюдающейся уже на стадии НТГ [16].

Классическим нарушением функции поджелудочной железы при СД2 является отсутствие первой фазы секреции инсулина при внутривенном либо пероральном введении глюкозы. Кроме того, у больных СД2 наблюдается снижение реакции β -клеток в ответ на другие секретогены (аргинин, секретин и т.д.), подавление пульсирующего характера секреции инсулина, уменьшение максимальных секреторных резервов, гиперпродукция проинсулина. На сегодняшний день уточнены далеко не все механизмы указанных нарушений. Предположительно, главенствующую роль в развитии функциональных и структурных изменений β -клеток играют возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо-, глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов [1, 16, 20, 58, 63].

К числу недостатков традиционно используемой фармакотерапии СД2 относятся: повышенный риск гипогликемии, увеличение массы тела, диспепсия, отеки, неудовлетворительный контроль постпрандиальных показателей гликемии. С учетом этого большие надежды клиницисты возлагают на разработанные в последние годы принципиально новые сахароснижающие средства, механизм действия которых тесно связан с эффектами инкретинов.

Синтез, секреция и биологические эффекты инкретинов

Уже в 1906 году было высказано предположение, что в ответ на прием пищи в кишечнике начинают вырабатываться биологически активные вещества, снижающие уровень глюкозы в крови путем стимуляции поджелудочной железы [46]. Эти вещества были названы «инкретинами» (incretin – INtestinal seCRETion of INsulin). Разработка радиоиммунологических методов исследований подтвердила гипотезу о существовании энтероинсулярной взаимосвязи. Как оказалось, уровень инсулина значительно выше при пероральном введении глюкозы, чем при внутривенном («эффект инкретинов») [44]. До 70% инсулина, вырабатываемого в ответ на пероральную нагрузку глюкозой, обусловлены влиянием инкретинов – гормонов, вырабатываемых в желудочно-кишечном тракте в процессе переваривания пищи.

Первый идентифицированный инкретин подавлял секрецию соляной кислоты в желудке у собак, что легло в основу его названия – желудочный инги-

бирующий полипептид (ЖИП) [10]. Позже было установлено, что ЖИП способен повышать секрецию инсулина как у животных, так и у человека. Поскольку блокада выработки соляной кислоты наблюдалась лишь на фоне фармакологических доз гормона, а эффект инкретинов – на фоне физиологических, ЖИП был переименован в глюкозо-зависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП). В настоящее время оба термина используются как синонимы [7].

В процессе экспериментов с иммуонейтрализацией ГИП было замечено, что инкретиновый эффект хотя и несколько снижается, но полностью не исчезает. Кроме того, несмотря на нормальное содержание ГИП, после резекции подвздошной кишки у человека наблюдается уменьшение реакции инсулина на пероральное введение глюкозы [39].

Открытие второго инкретина – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), являющегося продуктом гена проглюкагона, позволило получить более полное представление о механизмах регуляции постпрандиальной секреции инсулина.

Глюкагоноподобный пептид-1

Ген проглюкагона экспрессируется α -клетками поджелудочной железы, L-клетками тонкого кишечника, а также нейронами ствола головного мозга и гипоталамуса. Основной продукт данного гена – проглюкагон, включающий 160 аминокислот, – под влиянием проконвертазы 2 и проконвертазы 1/3 подвергается посттрансляционному тканеспецифическому процессингу (рис. 1). В результате расщепления проглюкагона в поджелудочной железе образуются глюкагон, глицентин-связанный панкреатический пептид (ГСПП), промежуточный пептид-1 и главный фрагмент проглюкагона. Процессинг проглюкагона в L-клетках кишечника и головном мозге приводит к образованию глюкагоноподобных пептидов-1 и -2, глицентина, промежуточного пептида- и оксинтомоулина [57].

Глюкагон является важнейшим контринсулярным гормоном, регулирующим продукцию глюкозы печенью путем активации гликогенолиза и глюконеогенеза, подавления гликолиза. Физиологическая роль глюкагона заключается в обеспечении нормального гомеостаза глюкозы натощак и наиболее очевидна в условиях гипо-

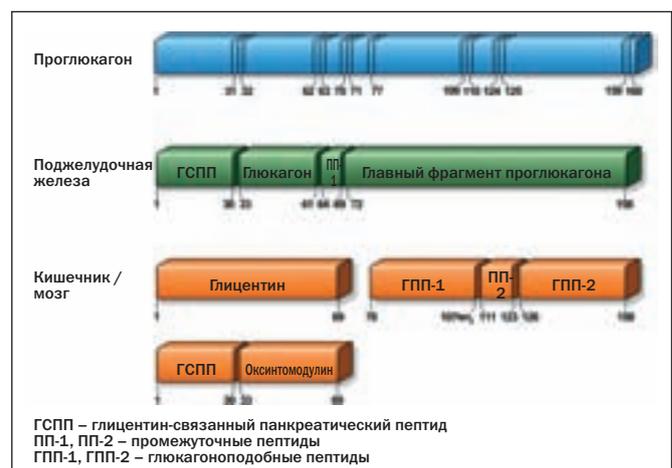


Рис. 1. Посттрансляционный процессинг проглюкагона в поджелудочной железе, кишечнике и головном мозге [J.J. Holst, 2007]

гликемии. У больных СД2 уровень гормона как правило стабильно повышен [60].

Оксинтомодулин и глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) подавляют секрецию соляной кислоты в желудке и замедляют его моторику, повышают утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливают чувство насыщения. Кроме того, оксинтомодулин повышает активность ферментов поджелудочной железы, участвует в регуляции частоты сердечных сокращений. ГПП-2 стимулирует пролиферацию клеток кишечника и нейронов головного мозга, подавляет их апоптоз, а также уменьшает костную резорбцию [6, 21, 47].

Физиологическая значимость глицитина окончательно не определена; согласно данным экспериментальных исследований, он способен оказывать положительное влияние на трофику тонкого кишечника у грызунов. На настоящий момент не уточнены также биологические эффекты промежуточных пептидов-1, -2, глицитин-связанного панкреатического пептида и главного фрагмента проглюкагона.

Глюкагоноподобный пептид-1, секретируемый L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника, осуществляет множество функций в организме, важнейшей из которых является усиление и обеспечение сохранности секреторной функции поджелудочной железы. Уровень гормона у больных СД2 снижен.

Рецепторы ГПП-1, принадлежащие к семейству рецепторов, связанных с G-белком (семь трансмембранных доменов), локализованы на α -, β - и δ -клетках островков Лангерганса, а также в легких, сердце, почках, коже, желудочно-кишечном тракте, головном мозге [43].

Период пребывания гормона в активной форме – ГПП-17-36 либо ГПП-17-37 составляет всего около двух минут, затем он подвергается быстрому разрушению с образованием метаболитов ГПП-19-36 и ГПП-19-37 под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). ДПП-4 присутствует во многих органах и тканях, включая почки, легкие, печень, кишечник, селезенку, поджелудочную железу, надпочеч-

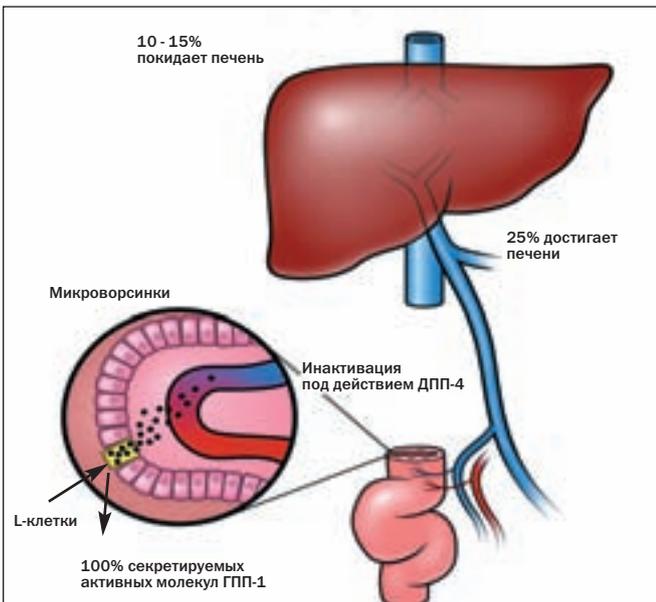


Рис. 2. Секретция и инактивация глюкагоноподобного пептида-1 в желудочно-кишечном тракте [J.J. Holst, 2007]

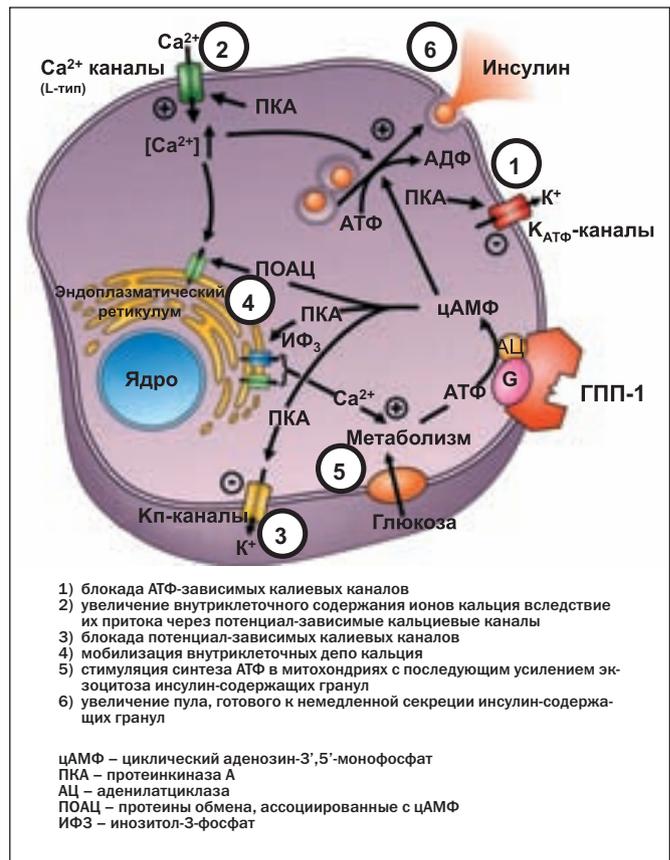
ники, центральную нервную систему. Помимо связанной с мембранной формой, ДПП-4 существует также в виде растворимого белка, циркулирующего в кровяном русле [15].

Вследствие инактивации в среднем лишь 25% вновь секретированных активных молекул глюкагоноподобного пептида-1 покидает желудочно-кишечный тракт, еще 45–50% подвергается разрушению в печени. Таким образом, в системном кровотоке присутствует лишь 10–15% интактных молекул (рис. 2) [33].

Перевариваемая пища, богатая преимущественно жирами и углеводами, является основным стимулом секреции ГПП-1. Продукция гормона может повышаться как под влиянием смешанной пищи, так и при воздействии отдельных ее компонентов – глюкозы и других сахаров, жирных кислот, аминокислот, клетчатки.

В результате взаимодействия ГПП-1 с рецептором происходит активация аденилатциклазы и повышение уровня циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ) с последующим усилением активности протеинкиназы А (ПКА) и протеинового обмена, ассоциированных с цАМФ (ПОАЦ). Это, в свою очередь, приводит к усилению секреции инсулина путем следующих молекулярных механизмов:

- 1) блокада АТФ-зависимых калиевых каналов с последующей деполяризацией клеточной мембраны;
- 2) увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция вследствие его притока через потенциал-зависимые кальциевые каналы;
- 3) блокада потенциал-зависимых калиевых каналов, отвечающих за реполяризацию клеточной мембраны,



- 1) блокада АТФ-зависимых калиевых каналов
- 2) увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция вследствие их притока через потенциал-зависимые кальциевые каналы
- 3) блокада потенциал-зависимых калиевых каналов
- 4) мобилизация внутриклеточных депо кальция
- 5) стимуляция синтеза АТФ в митохондриях с последующим усилением экзоцитоза инсулин-содержащих гранул
- 6) увеличение пула, готового к немедленной секреции инсулин-содержащих гранул

цАМФ – циклический аденозин-3',5'-монофосфат
 ПКА – протеинкиназа А
 АЦ – аденилатциклаза
 ПОАЦ – протеины обмена, ассоциированные с цАМФ
 ИФ3 – инозитол-3-фосфат

Рис. 3. Механизм усиления секреции инсулина под действием глюкагоноподобного пептида-1 [J.J. Holst, J. Gromada, 2004]

что, соответственно, приводит к увеличению продолжительности потенциала действия;

4) мобилизация внутриклеточных депо кальция;

5) стимуляция синтеза АТФ в митохондриях, что сопровождается: а) дальнейшей деполяризацией клеточной мембраны путем блокады АТФ-зависимых калиевых каналов, б) стимуляцией экзоцитоза инсулин-содержащих гранул;

б) увеличение готового к немедленной секреции пула инсулин-содержащих гранул, локализованного в непосредственной близости к клеточной мембране, путем привлечения гранул из резервного пула, располагающегося в глубоких отделах цитоплазмы (рис. 3) [34].

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 [30].

ГПП-1 принимает участие в транскрипции гена инсулина, обеспечивает стабильность его м-РНК и регулирует процесс биосинтеза инсулина. Таким образом, ГПП-1 пополняет запасы инсулина в β -клетках и препятствует их преждевременному истощению. Кроме того, ГПП-1 повышает экспрессию транспортеров глюкозы 2 типа и гексокиназы в β -клетках, тем самым восстанавливая их чувствительность к глюкозе [34].

Важнейшим свойством ГПП-1 является доказанная в экспериментальных условиях способность подавлять апоптоз β -клеток, усиливать их пролиферацию и неогенез из расположенных в протоках поджелудочной железы клеток-предшественников. Предположительно, ГПП-1 влияет на рост и дифференциацию островковых клеток, сохранность их массы 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 периоде [22]. Мутации PDX-1 сопровождаются развитием агенезии поджелудочной железы [35].

Весомый вклад в регуляцию углеводного обмена ГПП-1 осуществляет также путем подавления секреции глюкагона, благодаря чему уменьшается продукция глюкозы печенью. Наиболее вероятно, что воздействие на продукцию глюкагона опосредовано возрастающим под влиянием ГПП-1 уровнем соматостатина, доказательств прямого ингибирующего влияния в настоящее время недостаточно [51].

Путем воздействия на афферентные волокна блуждающего нерва глюкагоноподобный пептид-1 замедляет скорость опорожнения желудка, увеличивает его объем и подавляет секрецию соляной кислоты. Таким образом, гормон осуществляет роль подвздошно-кишечного тормоза — ингибирующего механизма, благодаря которому дистальные отделы кишечника регулируют общий транзит питательных веществ по желудочно-кишечному тракту. Замедление скорости эвакуации пищи способствует уменьшению уровня постпрандиальной гликемии [64].

Введение ГПП-1 сопровождается подавлением аппетита и снижением массы тела у животных и человека, что обусловлено центральными и периферическими эффектами гормона.

У крыс центральное (внутрижелудочковое) введение ГПП-1 приводит к дозозависимому уменьшению объема принимаемой пищи, этот эффект блокируется при применении антагониста рецепторов ГПП-1 эксендина 9-39. Центральное анорексигенное действие реализуется как минимум на двух уровнях: 1) взаимодействие гормона со своими рецепторами в дугообразных ядрах гипоталамуса способствует активации нейронов, продуцирующих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт; 2) рецепторы ГПП-1, располагающиеся в миндалине, ответственны за развитие симптомов общего недомогания и нарушения вкусовых ощущений.

На сегодняшний день не вполне ясно, каким образом происходит снижение аппетита при внутривенном либо подкожном введении глюкагоноподобного пептида-1 (это действие отчетливо прослеживается у здоровых добровольцев, а также у больных ожирением и СД2). Наиболее вероятным механизмом представляется замедление моторики желудка и увеличение его объема. С другой стороны, молекулы ГПП-1 способны преодолевать гемато-энцефалический барьер, таким образом, непосредственная роль гипоталамических дугообразных ядер в реализации анорексигенных эффектов гормона даже при его периферическом введении полностью не исключается [38, 65].

Заслуживают внимания опубликованные недавно сообщения о благоприятном влиянии ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы гормона обнаружены в миокарде. У животных под действием ГПП-1 отмечается улучшение лево-желудочковой и системной гемодинамики, уменьшается зона экспериментально индуцированной ишемии [8]. Внутривенное введение гормона у больных СД2 приводит к нормализации эндотелиальной функции; у больных с инфарктом миокарда — к восстановлению функции левого желудочка, сокращению периода госпитализации и внутрибольничной смертности [48, 50].

Глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид

ГИП синтезируется и секретируется в энтероэндокринных К-клетках, преимущественно локализованных в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Физиологическим стимулятором секреции является перевариваемая пища, богатая жирами и углеводами. Активная форма гормона быстро разрушается под влиянием ДПП-4, период полужизни составляет около семи минут у здорового человека и пяти минут у больных СД2. Молекулярные механизмы, на основе которых ГИП стимулирует секрецию инсулина в β -клетках, схожи с глюкагоноподобным пептидом-1 и включают увеличение содержания цАМФ, блокаду АТФ-зависимых калиевых каналов, повышение содержания ионов кальция и стимуляцию экзоцитоза. Как и ГПП-1, глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид усиливает пролиферацию β -клеток и подавляет их апоптоз.

В то же время, в отличие от глюкагоноподобного пептида-1, ГИП не влияет на секрецию глюкагона, моторику желудка и чувство насыщения [7, 22].

Рецепторы ГИП присутствуют в гиппокампе и обонятельных луковицах. Предположительно, ГИП принимает участие в пролиферации клеток-предшественников соответствующих отделов мозга [49].

В адипоцитах гормон стимулирует синтез и этерификацию свободных жирных кислот, повышает синтез липопротеиновой липазы и подавляет глюкагон-стимулированный липолиз [45].

Рецепторы ГИП обнаружены на остеобластах и остеокластах. У грызунов отмечено ингибирующее влияние гормона на костную резорбцию [66]. У человека краткосрочное введение гормона существенного эффекта на костный метаболизм не оказывает, терапевтический потенциал при хроническом применении пока не изучен [31].

Молекулярные механизмы эффекта инкретинов

Как уже отмечалось, продукция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой существенно выше, чем на ее внутривенное введение. Каким образом глюкоза в просвете кишечника у усиливает секрецию инкретинов, стало известно лишь в 2007 году благодаря работам Jang H.J. и Margolskee R.F. с соавт.

Человек способен различать пять различных типов вкусов: сладкий, горький, соленый, кислый и умами («мясной», вызываемый рядом аминокислот, в частности, глутаматом натрия). Вкус играет важную роль в выборе решения о приемлемости либо неприятности пищи. Восприятие вкуса защищает организм от потенциальных ядов и токсинов (горький), испорченной пищи (кислый), определяет предпочтение к калорийным (сладкий), обогащенным натрием (соленый) и белками (умами) продуктам [25].

Функцию распознавания вкуса выполняют рецепторы сенсорных клеток (taste receptors) — специализированных эпителиальных клеток с нейроно-подобными свойствами, располагающихся на вкусовых почках поверхности языка и мягкого нёба. Иннервация

вкусовых почек осуществляется лицевым и блуждающим нервами. Для сладких компонентов каскад передачи сигналов начинается с активации связанных с G-белком рецепторов T1R2+T1R3, образующих гетеродимер. Ключевым компонентом внутриклеточной трансдукции сигналов являются специфический для вкусовых клеток G-белок густдучин (gustducin), который при активации распадается на три субъединицы: α -густдучин, G β 3 и G γ 13. Субъединицы β - и γ - активируют фосфолипазу C β 2 с последующей стимуляцией инозитол-3-фосфата (ИФ3) и увеличением содержания внутриклеточного кальция [14].

Выполненные в последние годы исследования показали сходство строения вкусовых клеток языка и энтероэндокринных клеток кишечника (рис. 6). Как оказалось, именно рецептор T1R2+T1R3, распознающий сладкий вкус, является сенсором глюкозы в кишечнике, а секреция ГПП-1 и ГИП опосредуется активацией вкусового G-белка густдучина, содержащегося не только в специфических клетках ротовой полости, но и в энтероэндокринных L- и K-клетках. В эксперименте у мышей, лишенных гена густдучина, наряду с патологией вкусового анализатора, отмечалось выраженное снижение секреции ГПП-1 и соответствующие нарушения углеводного обмена [37, 41].

Учитывая быструю инактивацию ГПП-1 под влиянием дипептидилпептидазы-4, при подготовке новых лекарственных средств для лечения СД2 исследователями были определены две стратегии: 1) создание резистентных к действию фермента синтетических аналогов (инкретиномиметиков), 2) разработка селективных ингибиторов ДПП-4, предотвращающих разрушение эндогенного гормона.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — чрезвычайно перспективный, активно развивающийся класс сахароснижающих препаратов. Основные его представители приведены в таблице 1.

Как было показано в метаанализе, проведенном Amogi R.E. и соавт. (2007), несмотря на различия в способах введения (подкожном либо пероральном), а также в концентрации ГПП-1, индуцированной назначением инкретиномиметиков либо ингибиторов ДПП-4, оба класса препаратов практически эквивалентны по сахароснижающему эффекту. Таким образом, не исключено, что столь выраженное влияние ингибиторов ДПП-4 на функцию островковых клеток связано не только с активацией глюкагоноподобного пептида-1, но и других субстратов дипептидил-пептидазы-4, в том числе ГИП [58].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован новый ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус). Препарат выпускается в дозировке 50 мг, назначается по 50 мг либо 100 мг в сутки.

Вилдаглиптин (Галвус): новый пероральный препарат для лечения сахарного диабета 2 типа

Вилдаглиптин является субстратом ДПП-4. Процесс соединения вилдаглиптина с ферментом включает две фазы: быструю и медленную; двухэтапное взаимодействие обеспечивает более тесную связь, высокую аффинность и выраженный ингибирующий эффект пре-

Таблица 1

Зарегистрированные либо разрабатываемые ингибиторы ДПП-4
(B. Ahren, 2007)

Название	Компания	Состояние развития
Ситаглиптин (Янувия)	Merck	Зарегистрирован
Вилдаглиптин (Галвус)	Novartis	Зарегистрирован
Саксаглиптин	Bristol-Myers-Squibb	Фаза III
Алоглиптин	Takeda	Фаза III
Денаглиптин	GlaxoSmithKline	Фаза III
Мелоглиптин	Glenmark Pharmaceuticals	Фаза II
PSN-9301	OSI-Pharmaceuticals	Фаза II
R1438	Roche	Фаза II
TA-666	Tanabe	Фаза II
PHX1149	Phenomix	Фаза II
SYR-619	Takeda	Фаза I
TS-021	Taisho Pharmaceuticals	Фаза I
SSR 162369	Sanofi-Aventis	Фаза I
ALS 2-0426	Alantos Pharmaceuticals	Фаза I

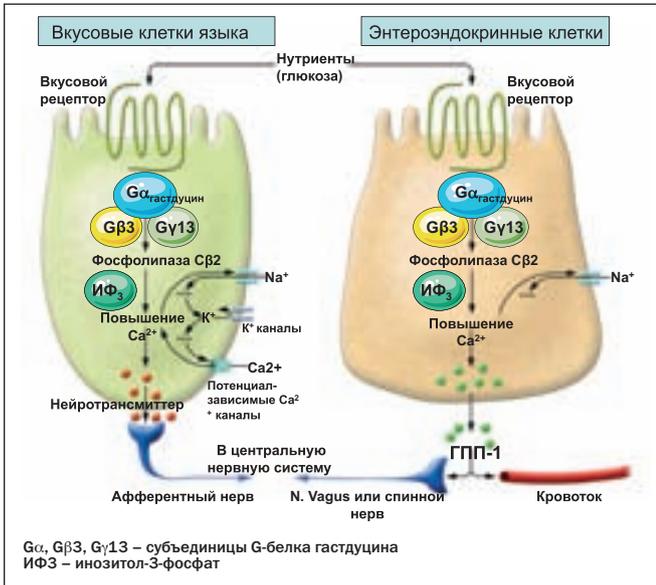


Рис. 4. Сходство глюкозо-сенсорных механизмов, свойственных вкусовым клеткам ротовой полости и энтероэндокринным клеткам кишечника [D.E. Cumming, J. Overduin, 2007]

парата на активность дипептидил-пептидазы-4 [11]. Повышение содержания эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 под влиянием вилдаглиптина приводит к усилению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона (рис. 4).

Исследования на животных

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что вилдаглиптин оказывает отчетливое стимули-

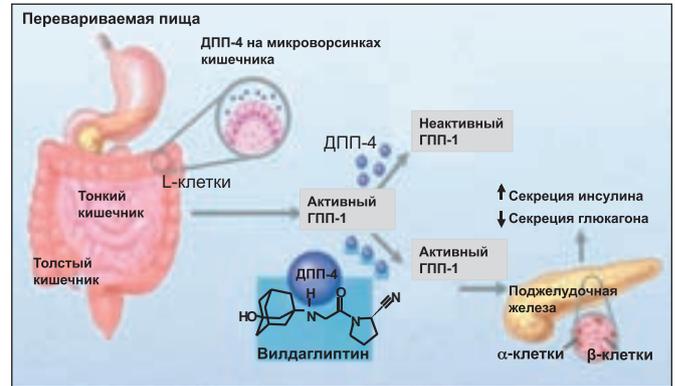


Рис. 5. Повышение содержания активного эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 под влиянием вилдаглиптина приводит к усилению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона рующее влияние на рост и пролиферацию β-клеток у грызунов. Duttaroy A. и соавт. (2005) изучали особенности роста поджелудочной железы у новорожденных крыс на фоне введения вилдаглиптина. Через 48 часов после рождения одна группа животных получала вилдаглиптин в дозе 60 мг/кг перорально, другая – контрольный раствор. Уже к седьмому дню в основной группе зафиксировано снижение подвергшихся апоптозу клеток на 64%, повышение репликации на 75% по сравнению с контролем. Спустя три недели, масса β-клеток у получавших вилдаглиптин животных была на 50% больше, что сопровождалось возрастанием содержания в них инсулина на 23% (рис. 5). В другой работе отмечено, что введение вилдаглиптина крысам повышает экспрессию PDX-1-гена, препятствуя развитию стрептозоцин-индуцированного диабета [24]. Безу словно, результаты ис-

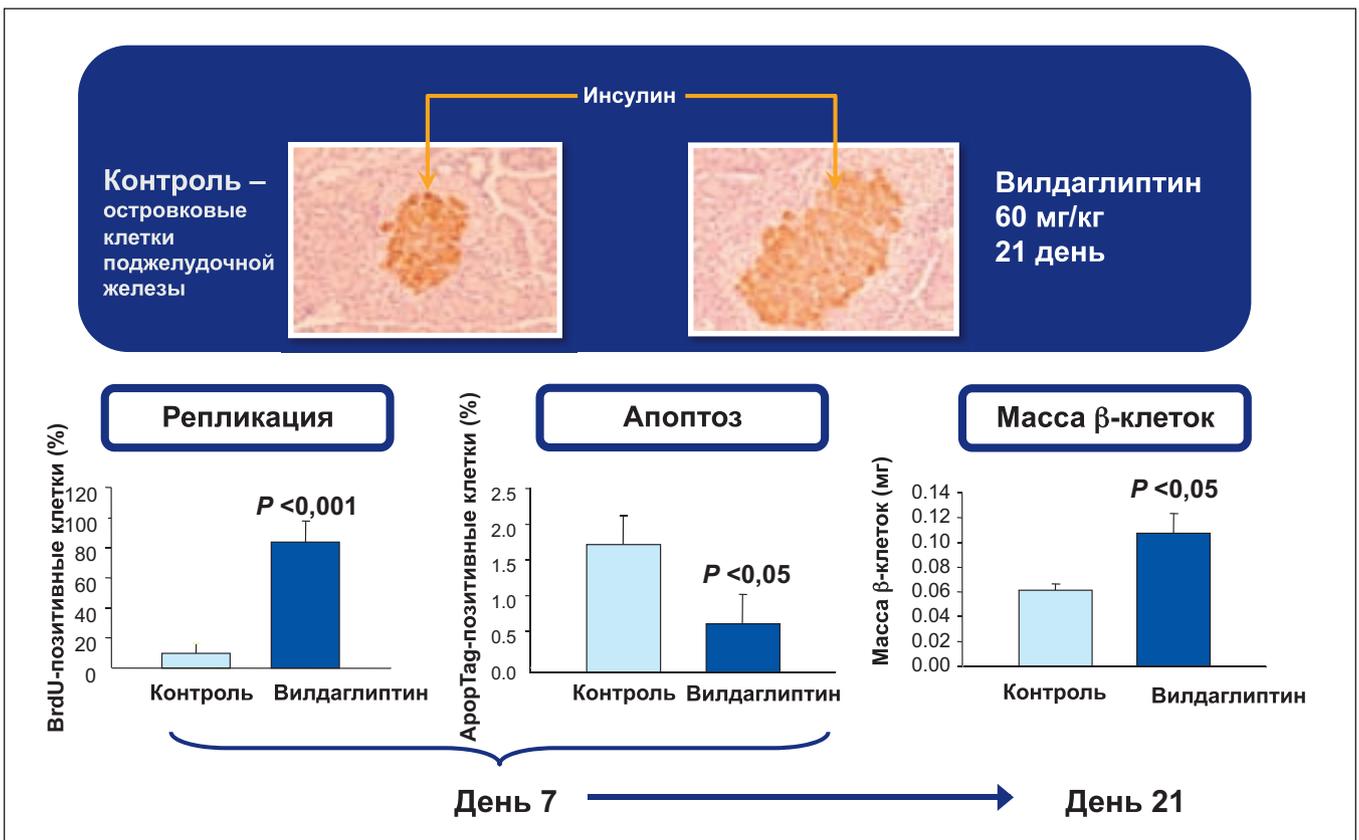


Рис. 6. Влияние вилдаглиптина на β-клетки поджелудочной железы новорожденных крыс: подавление апоптоза, усиление репликации с последующим увеличением массы β-клеток и содержания в них инсулина [A. Duttaroy и соавт., 2005]

следований у животных невозможно экстраполировать на человека, тем не менее они являются определенной теоретической базой, на основе которой необходимо изучать потенциальные возможности препарата в условиях клинической практики.

Клинические исследования

В ходе клинических исследований с участием свыше 20 тысяч больных СД2 показана эффективность вилдаглиптина при применении его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами.

Монотерапия вилдаглиптином

В первом клиническом исследовании в течение четырех недель изучалась эффективность препарата в однократной дозе 100 мг в день по сравнению с плацебо у 37 больных СД2, не получавших иной сахароснижающей терапии. На фоне препарата уровень HbA_{1c} снизился на 0,38% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, назначение вилдаглиптина сопровождалось трехкратным увеличением содержания ГПП-1, средние концентрации глюкагона снизились от 102+9 пг/мл до 90+7 пг/мл ($p = 0,005$). Динамики со стороны массы тела, а также эпизодов гипогликемии не зарегистрировано [3].

В работе Ristic S. и соавт. (2005) продолжительностью 12 недель изучалась эффективность вилдаглиптина (25, 50 либо 100 мг в день однократно) у 279 больных СД2 при исходном среднем показателе HbA_{1c} 7,7%. Статистически значимое снижение показателей HbA_{1c} отмечено в дозах препарата 50 мг и 100 мг (на 0,46% и 0,4% соответственно), на фоне плацебо динамики HbA_{1c} не отмечено. Частота эпизодов гипогликемии в основной и контрольной группах была сопоставимой.

Dejager S. и соавт. (2007) изучали эффективность препарата в ходе плацебо-контролируемого исследования длительностью 24 недели у 632 пациентов. После рандомизации в основной группе больные получали вилдаглиптин по 50 мг дважды в день либо по 50–100 мг однократно. По сравнению с исходными данными показатели HbA_{1c} уменьшились соответственно на 0,7%+0,1%; 0,8%+0,2% и 0,9%+0,1%. Кроме того, в основной группе отмечено снижение массы тела соответственно на 1,8 кг, 0,3 кг и 0,8 кг; на фоне плацебо вес снизился на 1,4 кг. Зарегистрировано три случая гипогликемии у пациентов, получавших вилдаглиптин.

Оценка эффективности вилдаглиптина по сравнению с росиглитазоном проведена в процессе двойного слепого, рандомизированного исследования продолжительностью 24 недели с участием 786 больных. Исходные значения HbA_{1c} составили в среднем 8,7%; после рандомизации больные принимали либо вилдаглиптин по 50 мг дважды в день, либо росиглитазон по 8 мг однократно. В динамике в группе вилдаглиптина уровень HbA_{1c} снизился на 1,1% + 0,1% ($p < 0,001$), в группе росиглитазона – на 1,3% + 0,1% ($p < 0,001$). В обеих группах зафиксировано по одному случаю умеренной гипогликемии. Учитывая, что на фоне применения вилдаглиптина не наблюдалось отеков и уве-

личения массы тела, отмечавшихся в группе сравнения, авторы пришли к заключению, что общая эффективность вилдаглиптина выше, чем у росиглитазона [55].

В течение 52 недель сравнивались результаты назначения вилдаглиптина (по 50 мг дважды в день, $n = 526$) либо метформина (по 1 г дважды в день, $n = 254$) у больных СД2 при исходных значениях HbA_{1c} 8,7%. Динамика HbA_{1c} составила 1,0% в основной группе, что было статистически значимо по сравнению со стартовыми показателями, однако без преимущества по сравнению с метформином (ΔHbA_{1c} в группе контроля составила 1,4%) [17].

В целом работы с применением вилдаглиптина как монотерапии показали, что его эффективность возрастает по мере увеличения исходных показателей гликированного гемоглобина. Результативность лечения не зависит от возраста и степени ожирения. В среднем уровень гликемии натощак снижается на 1 ммоль/л, постпрандиальной – на 1–1,5 ммоль/л [4, 52, 56].

Комбинация с тиазолидиндионами

В течение шести месяцев у 463 больных изучались результаты комбинированной терапии пиоглитазоном (45 мг в день) и вилдаглиптином (50 мг либо 100 мг). Снижение HbA_{1c} при добавлении 50 мг вилдаглиптина составило 0,8%; 100 мг – 1,1%, что время как при сочетании пиоглитазона и плацебо динамика по сравнению с исходными данными составила 0,3% [28].

В другой работе с участием 592 пациентов было показано, что комбинация вилдаглиптина (100 мг в день) с пиоглитазоном (30 мг в день) также значительно эффективнее, чем монотерапия пиоглитазоном: при среднем исходном значении HbA_{1c} 8,7% на фоне комбинированной терапии его динамика через 24 недели составила -1,9% vs -1,4% на фоне пиоглитазона. В группе больных с исходным уровнем HbA_{1c} выше 9% данная комбинация позволила снизить этот показатель на 2,8% [54].

Комбинация с инсулином

Fonseca V. и соавт. (2006) в течение 24 недель изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в день) к инсулину (средняя суточная доза – 82 ед.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно HbA_{1c} в среднем составлял 8,5%). На протяжении периода исследования режим инсулинотерапии не менялся. К концу наблюдения значения гликированного гемоглобина в основной группе уменьшились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – на 0,3%. Интересно, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению HbA_{1c} на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы не отмечено. Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α -клеток поджелудочной железы к глюкозе [27].

Комбинация с метформином

Проведена серия работ, в которых убедительно доказана целесообразность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином.

Так, уже в одном из наиболее ранних рандомизированных исследований было показано, что подобная комбинация позволяет добиться значимого улучшения показателей углеводного обмена, причем эти результаты остаются стабильными в течение года. В данной работе вилдаглиптин в дозе 50 мг добавлялся к терапии метформином, что уже через 12 недель привело к снижению HbA_{1c} на 0,6% по сравнению с исходным уровнем (7,7%). В группе контроля (монотерапия метформином) существенных изменений не отмечалось. Все последующие 40 недель на фоне комбинированной терапии сохранялся положительный результат лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика (увеличение HbA_{1c} на 0,066% ежемесячно). За счет этого разница между группами по HbA_{1c} изменилась с -0,7% (12-я неделя наблюдения) до -1,1% (40-я неделя) [2].

В двойном-слепом исследовании, выполненном Bosi E. с соавт. (2007), вилдаглиптин в дозе 50 мг однократно либо дважды в день комбинировали с метформином (>1500 мг в сутки) у 416 больных. В среднем уровень HbA_{1c} , изначально составлявший 8,4%, через 24 недели возрос на 0,2% на фоне метформина в сочетании с плацебо. В группе, получавшей помимо метформина вилдаглиптин в дозе 50 мг либо 100 мг, показатели HbA_{1c} снизились на 0,5% и 0,9% соответственно, уровень гликемии натощак — на 0,8 ммоль/л и 1,7 ммоль/л [9]. Важно, что при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформином [13].

В последние годы появились сведения о том, что метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанида в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции/трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидил-пептидазы-4 [29].

Преимущества сочетанного назначения вилдаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комплементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. Возможность одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД2 — инсулинорезистентность и нарушение функции островковых клеток поджелудочной железы — обеспечивает высокий потенциал данного вида терапии. В странах Евро союза вилдаглиптин/метформин (Eucsteas) используется с 2007 г., в Российской Федерации препарат Галвус Мет зарегистрирован в марте 2009 г.

Динамика показателей гликированного гемоглобина на фоне применения вилдаглиптина в виде монотерапии либо в комбинации с различными сахароснижающими препаратами приведена на рис. 6.

Вилдаглиптин и ситаглиптин: сравнительная эффективность

На сегодняшний день опубликованы результаты единственной работы, в которой проводится сопоставление эффективности обоих зарегистрированных к настоящему времени ингибиторов ДПП-4: вилдаглиптина и ситаглиптина [40]. В исследование было включено 38 больных, не достигших целевых значений HbA_{1c} на фоне монотерапии метформином. После рандомизации, помимо метформина, пациентам назначали вилдаглиптин по 50 мг дважды в день либо ситаглиптин по 100 мг однократно. К концу периода наблюдения, составившего три месяца, существенной разницы по динамике гликированного гемоглобина, показателям гликемии натощак и постпрандиальной гликемии не установлено. Однако на момент завершения работы значения средней амплитуды суточных колебаний гликемии и уровень глюкозагона были статистически значимо меньше, а содержание глюкагоноподобного пептида-1 выше в группе больных, получавших вилдаглиптин. Авторы полагают, что, с одной стороны, более плавные колебания гликемии на фоне вилдаглиптина можно связать с тем, что препарат назначался дважды в сутки, в то время как ситаглиптин однократно. С другой стороны, объяснением может служить существующая между двумя ингибиторами ДПП-4 разница в фармакокинетике. При назначении ситаглиптина в однократной дозе 100 мг через 15–30 минут активность ДПП-4 снижается на 100%, в последующие 14 часов она составляет 20% от исходного уровня [32]. вилдаглиптин подавляет активность ДПП-4 на 97% в течение суток [40, 42].

Влияние на массу тела

Множество опубликованных работ свидетельствует, что ингибиторы ДПП-4 обладают нейтральным эффектом на массу тела, что является чрезвычайно важным с учетом патогенеза СД2.

С другой стороны, в отличие от инкретиномиметиков, вилдаглиптин и ситаглиптин не влияют на аппетит, объем и моторику желудка. Традиционно эта разница объясняется концентрацией ГПП-1 в кровяном русле, которая достигается при введении аналогов гормона (фармакологическая) и ингибиторов ДПП-4 (высоко нормальная или супрафизиологическая). Тем не менее не исключено, что в основе различий в эффектах инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4 лежат более сложные механизмы.

Так, в исследование Vella A. и соавт. (2008) было включено 14 больных с СД2, которым в течение десяти дней назначался вилдаглиптин по 100 мг либо плацебо. Как было подтверждено с помощью фотонно-эмиссионной компьютерной томографии, на седьмой день наблюдения объем желудка натощак и после приема стандартной пищи был сходным в обеих группах. На восьмой и десятый день утренний прием пищи осуществлялся до чувства максимального насыщения в виде питательного раствора, сбалансированного по белкам, жирам и углеводам. Уровень ГПП-1 натощак был сопоставимым в обеих группах, после приема жидкой пищи — существенно выше на фоне вилдаглиптина, причем концентрация гормона соот-

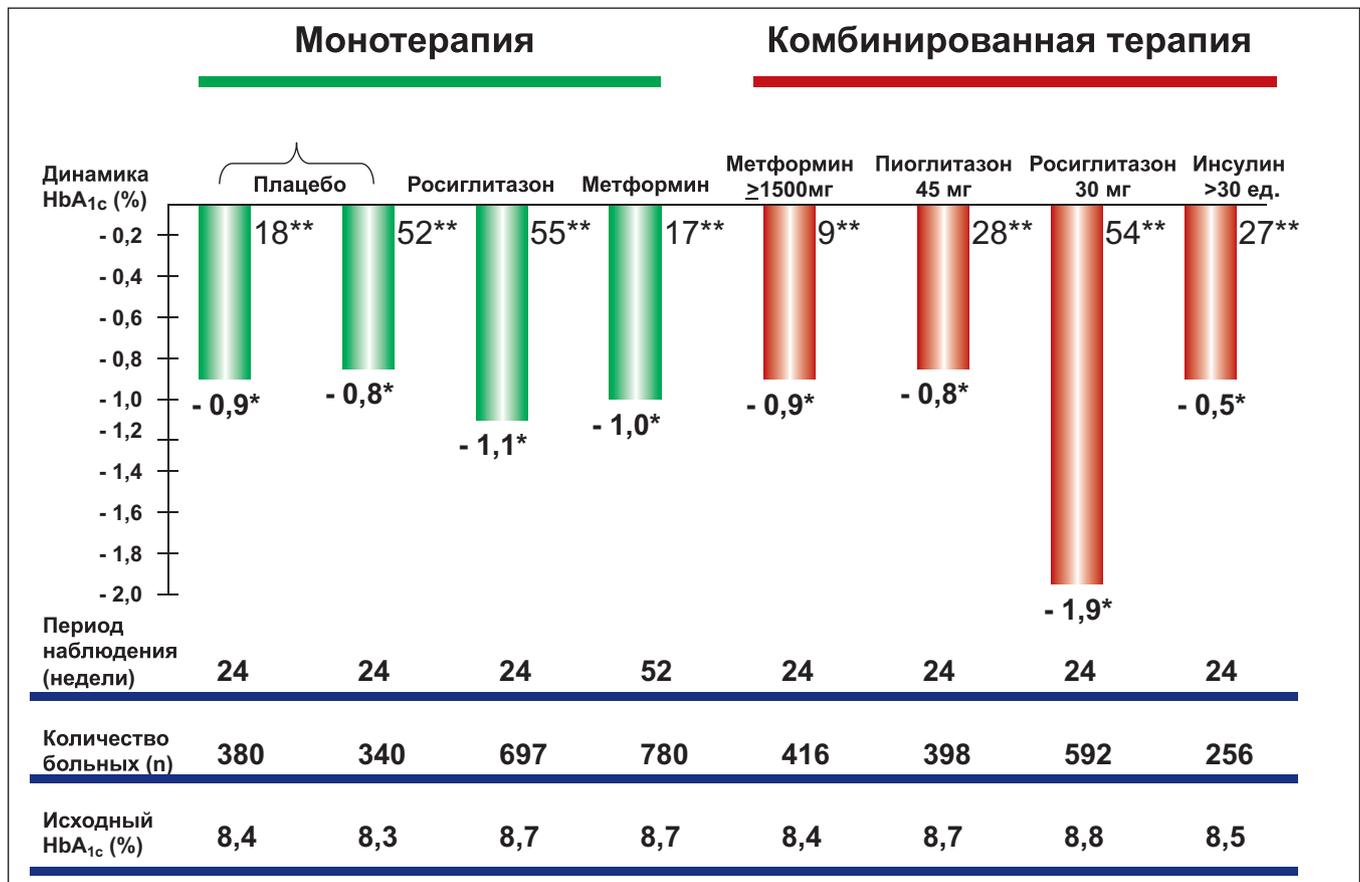


Рис. 7. Динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне применения вилдаглиптина в виде монотерапии либо в комбинации с различными сахароснижающими препаратами. * - статистически значимые изменения, ** - источники литературы

ветствовала показателям, которые обычно наблюдаются при парентеральном введении ГПП-1. Разницы по максимальному объему принятой пищи, уровню грелина между группами не выявлено; жалобы на тошноту отсутствовали. Однако на фоне приема вилдаглиптина установлено статистически значимое снижение содержания пептида YY (ПYY).

Пептид YY в виде ПYY1-36, как и глюкагоноподобный пептид-1, вырабатывается в L-клетках кишечника. Под влиянием ДПП-4 он расщепляется до метаболита ПYY3-36, который обладает анорексигенным действием, а также замедляет моторику желудка. Авторы работы предполагают, что отсутствие анорексигенного эффекта и нежелательных побочных эффектов при назначении ингибиторов дипептидилпептидазы может быть частично связано с дефицитом ПYY3-36 [62].

Побочные эффекты

Дипептидил-пептидаза-4 представляет собой фермент, обладающий множеством функций и инактивирующий целый ряд пептидных гормонов, нейропептидов и хемокинов. Теоретически пролонгирование действия и повышение активности этих молекул может приводить к крайне нежелательным эффектам, таким как нейрогенное воспаление (субстанция P, нейропептид Y), аллергическим реакциям (хемокины) и др. Однако на сегодняшний день ни об одном из указанных эффектов не сообщалось.

Другим потенциальным последствием блокады ДПП-4 может являться ингибирование структурно схожих ферментов, таких как ДПП-8, ДПП-9 и т.д.

Как было отмечено в ранних доклинических исследованиях, подавление активности ДПП-8 и ДПП-9 может сопровождаться алопецией, тромбоцитопенией, анемией и спленомегалией. Таким образом, высокая селективность по отношению к ДПП-4 является важнейшей характеристикой находящихся в разработке препаратов.

Согласно опубликованным данным, вилдаглиптин не имеет существенных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе, в отличие от эксенатида, не вызывает тошноту. По сравнению с контрольными группами несколько чаще наблюдалось развитие назофарингита, головной боли, однако частота исключений из исследований в связи с нежелательными явлениями была крайне низкой [36].

Заключение

Прогрессирующее течение сахарного диабета 2 типа убедительно подтверждено результатами многолетних проспективных исследований с мониторингом гликемии и оценкой секреции инсулина, а также данными аутопсии. В связи с этим наиболее перспективной является терапия, позволяющая кардинально изменить характер естественного течения заболевания. Инкретины – глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозо-зависимый инсулиноотропный полипептид – стимулируют рост островковых клеток и защищают их от разрушения под действием неблагоприятных факторов. Как показали исследования у животных с индуцированным диабетом, такими же свойствами

обладают инкретиномиметики и ингибиторы дипептидил-пептидазы-4.

Селективный ингибитор дипептидил-пептидазы-4 вилдаглиптин (Галвус) — представитель принципиально нового класса сахароснижающих препаратов, стремительно вошедшего в клиническую практику за сравнительно короткий период времени. Механизм его действия основан на предотвращении инактивации эндогенного глюкагоноподобного пептида-1, что способствует усилению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона.

К числу преимуществ терапии сахарного диабета 2 типа с использованием вилдаглиптина при монотера-

пии и комбинированном лечении, помимо клинически значимого улучшения показателей углеводного обмена, является хорошая переносимость, низкий риск развития гипогликемии, нейтральное воздействие на массу тела. Применение в клинической практике препарата Галвус Мет в фиксированной комбинации обеспечивает одномоментное воздействие на инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы — важнейшие звенья патогенеза СД2. Для уточнения спектра побочных эффектов и оценки потенциального цитопротективного эффекта ингибиторов ДПП-4 у больных СД2 необходимо проведение новых долгосрочных клинических исследований.

Литература

- Abdul-Ghani M., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–39.
- Ahren B., Gomis R., Standl E. et al. Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2874–80.
- Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2006; 15:431–442.
- Ahren B. DPP-4 inhibitors *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21(4): 517–33.
- Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
- Baggio L.L., Huang Q., Brown T.J., Drucker D.J. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology* 2004; 127:546–58.
- Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–57.
- Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D. et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146–51.
- Bosi E., Camisara R.P., Collober C. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–95.
- Brown J.C., Dryburgh J.R., Ross S.A., Dupre J. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1975; 31:487–532.
- Burkey B.F., Russell M., Wang K. et al. Vildagliptin displays slow tight-binding to dipeptidyl peptidase (DPP)-4, but not DPP-8 or DPP-9. 42nd European Association of the Study of Diabetes Annual Meeting. Copenhagen, Denmark - Malmoe, Sweden; 2006 Sep 14–17. Abstract.
- Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. β -Cell deficit and increased α -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–10.
- Croxtall J.D., Keam S.J. Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008; 68(16): 2387–409.
- Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *JCI* 2007, 117(1): 13–23.
- Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 952–7.
- DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58 (4): 773–95.
- Dejager S., Lebeaut A., Couturier A., Schweizer A. Sustained reduction in A1C during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55 (Suppl. 1):A29.
- Dejager S., Razac S., Foley J.E. et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res.* 2007 21: 113–8.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet. Med.* 2007; 24: 137–44.
- Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K. et al. Mechanisms of β -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2):108–13.
- Drucker D.J. Glucagon-like peptide 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 86(4): 1759–1764.
- Drucker D.J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol. Endocrinol.* 2003; 17(2): 161–71.
- Duttaroy A., Voelker F., Merriam K. et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell neogenesis and decreases apoptosis [abstract]. ADA, 65th Annual Scientific Session, 2005; San-Diego, Calif. Abstract 572-P.
- Duttaroy A., Voelker F., Ren X. et al. Head-to-head comparison of the DPP-4 inhibitor vildagliptin with exendin-4 in a model of pancreatic beta cell injury. [abstract]. ADA, 65th Annual Scientific Session, 2005; San-Diego, Calif. Abstract 267-OR.
- Egan J.M., Margolskee R.F. Taste cells of the gut and gastrointestinal chemosensation *Mol. Interv.* 2008;8(2): 78–81.
- Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y. et al. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 493–500.
- Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55(suppl 1):A111.
- Garber A.G., Schweizer A., Baron M.A. et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: randomized, placebo-controlled study. *Diabetes. Obes. Metab.* 2007; 9:166–74.
- Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(3): 481–92.
- Hargrove D.M., Nardone N.A., Persson L.M. et al. Glucose-dependent action of glucagon-like peptide-1(7–37) in vivo during short- or long-term administration. *Metabolism* 1995; 44:1231–7.
- Henriksen D.B., Alexandersen P., Egharabian N.H. et al. Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J. Bone. Miner. Res.* 2003; 18: 2180–9.
- Herman G.A., Bergman A., Stevens C. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4612–9.
- Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1409–39.
- Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: 199–206.
- 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: 785–96.
- Idris I., Donnelly R. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a major new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes. Obes. Metab.* 2007; 9: 153–65.
- Jang H.J., Kokrashvili Z., Theodorakis M.J. et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 15069–74.
- Larsen P. Mechanism behind GLP-1 induced weight loss. *Br J Vasc Dis* 2008; 8(Suppl.2): 34–41.
- Lauritsen K.B., Moody A.J., Christensen K.C. et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980; 15: 833–40.
- Marfella R., Barbieri M., Grella R. et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J. Dia. Comp.* 2009, 1:1–5.
- Margolskee R.F., Dyer J., Kokrashvili Z. et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 15075–80.

42. Mari A., Sallas W.M., He Y.L. et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4888–94.
43. Mayo K.E., Miller L.J., Bataille D. et al. International Union of Pharmacology XXXV. The Glucagon Receptor Family. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55: 167–94.
44. McIntyre N., Holsworth D.C., Turner D.S. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2:20–1.
45. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat. Med.* 2002;8: 738–42.
46. Moore B., Edie E.S., Abram J.H. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem. J.* 1906;1:28–38.
47. Murphy K.G., Dhillon W.S., Bloom S.R. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis *Endocr Rev* 2008; 27(7): 719–27.
48. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109: 962–5.
49. Nyberg J., Anderson M.F., Meister B. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J. Neurosci.* 2005; 25: 1816–25.
50. Nystrom T., Gutniak M.K., Zhang Q., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287:1209–15.
51. Orskov C., Holst J.J., Nielsen O.V. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon- (78–107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinol.* 1988; 123: 2009–13.
52. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2007; 76:132–8.
53. Ristic S., Byiers S., Foley J., Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabet. Obes. Metab.* 2006; 7: 692–8.
54. Rosenstock J., Brazg R.G., Andryuk P.J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical. Ther.* 2006; 28:1556–68.
55. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S. et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30:217–23.
56. Rosenstock J., Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. *Cur. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2007;14(2):98–107.
57. Rouille Y., Martin S., Steiner D.F. Differential processing of proglucagon by the subtilisin-like prohormone convertases PC2 and PC3 to generate either glucagon or glucagon-like peptide. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26488–96.
58. Salehi M., Aulinger B.A., D'Alessio D.A. Targeting β -cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr. Rev.* 2008, 29(3): 367–79.
59. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 6: 415–6.
60. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2001;86: 3717–23.
61. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
62. Vella A., Bock G., Giesler P. D. et al. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin. Endocrinol.* 2008;69(5):737–44.
63. Wajchenberg B.L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.* 2007; 28 (2): 187–218.
64. Willms B., Werner J., Holst J.J. et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81:327–32.
65. Woods S.C. Dietary synergies in appetite control: distal gastrointestinal tract. *Obesity* 2006;14(Suppl): 171–8.
66. Zhong Q., Itokawa T., Sridhar S. et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am. J. Physiol.* 2007; 292: 543–8.

Романцова Т.И.

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова
romantsovatianna@rambler.ru