

Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2

Т.Ю.Демидова[✉], С.Г.Куленок, П.А.Гасанзаде

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉t.y.demidova@gmail.com

Управление сахарным диабетом (СД) типа 2 предполагает как можно более раннее назначение терапии. Отмечается, что у больных СД типа 2 β -клеточная масса снижается более чем на 50%, и ее уменьшение начинается на стадии предиабета. Уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе наблюдается снижение инкретинового эффекта, заключающегося в увеличении концентрации инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы или пищевые стимулы. Индуцированная глюкагоноподобным пептидом-1 секреция инсулина у больных СД типа 2 снижена по сравнению со здоровыми людьми в результате сокращения функционирующей массы β -клеток. Таким образом, β -клеточная дисфункция не только является предпосылкой для развития СД типа 2, но также определяет неизбежно прогрессирующее течение болезни. Это наблюдение указывает на возможность улучшения инкретинового эффекта на фоне улучшения функционального состояния β -клеток, например в результате устранения глюкозотоксичности. Предпочтение отдается препаратам, одновременно воздействующим на несколько звеньев патогенеза и обладающим при этом высокой степенью безопасности. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 значительно восстанавливают массу β -клеток и морфологию островков поджелудочной железы, тем самым сохраняя функцию секреции инсулина. В данной статье описаны преимущества раннего применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с целью коррекции патогенетических дефектов, а также сообщается о разработках новых направлений воздействия на инкретиновую систему.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инкретиновый эффект, β -клеточная дисфункция, алоглиптин, сахарный диабет типа 2.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 23–28.

Review

Pathogenetic background of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors application in the management of diabetes mellitus type 2

T.Yu.Demidova[✉], S.G.Kulenok, P.A.Gasanzade

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Management of type 2 diabetes mellitus (DM) suggests the earliest therapy appointment. It is noted that in patients with DM type 2 the β -cell mass is reduced by more than 50%, and this reduction begins at the stage of pre-diabetes. The reducing of incretin effect can be observed at the stage of impaired glucose tolerance in the incensement of insulin concentration in response to oral intake of glucose and nutritional stimulus. Insulin secretion induced by glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 DM is reduced in comparison with healthy people as a result of reduced functioning of β -cells mass. Thus, β -cell dysfunction is not only the step to developing type 2 DM, but also determines the continuing progressive course of the disease. This study indicates the possibility of improving incretin effect against the background of improved functional status of β -cells, for example, as a result of a removal of glucotoxicity. Drug preference is given to agents, simultaneously affecting several parts of pathogenesis and with the high level of safety. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors significantly restore β -cell mass and morphology of pancreatic islets, thus such function as insulin secretion has been persisting. This article describes the benefits of early application of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to correct the pathogenetic defects, as well as the development of new approaches to affect the incretin system.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, incretin effect, β -cell dysfunction, alogliptin, diabetes mellitus type 2.

For citation: Demidova T.Yu., Kulenok S.G., Gasanzade P.A. Pathogenetic background of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors application in the management of diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 23–28.

За последнее десятилетие основанная на инкретинах терапия стала одним из лидирующих и приоритетных направлений медикаментозного лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2. Важность и необходимость реализации эффектов инкретинных в поддержании гомеостаза глюкозы хорошо изучены и доказаны, что обуславливает для инкретиннаправленной терапии наиболее многообещающее место в современных алгоритмах управления СД типа 2. Несмотря на высокую эффективность препаратов инкретинового ряда у большинства пациентов, гипотеза восстановления на их фоне нарушенных инкретинных эффектов остается распространенным не до конца верным представлением. При СД типа 2 эндокринная

часть поджелудочной железы сохраняет чувствительность к глюкагоноподобному пептиду (ГПП)-1, но становится резистентной к влиянию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), что, по-видимому, является основной причиной снижения или отсутствия инкретинных эффектов. Инкретиннаправленная терапия стимулирует рецепторы ГПП-1 и таким образом увеличивает инсулиновую секрецию в ответ на пероральную и внутривенную глюкозную стимуляцию, тем самым устраняя потенциальные различия между этими стимулами, но не восстанавливая инкретинные дефекты у данных пациентов.

Почти 100 лет назад было замечено, что прием экстракта дуоденальной слизи свиньи снижает уровень глюкозы

крови у людей [1]. В последующем La Barre и соавт. выдвинули гипотезу, что полученные из кишечника гормоны, секретируемые в ответ на прием пищи, могут стимулировать эндокринную часть поджелудочной железы, высвобождать неизвестные факторы, снижающие уровень глюкозы крови. Так было открыто семейство инкретинов (INtestin seCREtion of INSulin), а первый пептид, выделенный из кишечного экстракта свиней, был назван желудочным ингибирующим пептидом [2], который первоначально демонстрировал ингибирование секреции желудочной кислоты у собак. Дальнейшие исследования показали, что желудочный ингибирующий пептид синтезируется К-клетками слизистой кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки, а также его способность стимулировать секрецию инсулина, вследствие чего был переименован в ГИП [3]. В 1983 г. G.Bell и соавт. выделили из гена проглюкагона хомяков последовательность, кодирующую ГПП-1 и ГПП-2, местом синтеза которых являются эндокринные L-клетки слизистой подвздошной кишки. На моделях грызунов было показано, что ГПП-1 в большей степени стимулировал глюкозозависимую секрецию инсулина, которую назвали инкретиновой активностью [4]. Особенностью инкретинового ответа являлось усиление секреции инсулина при пероральном поступлении глюкозы, чего не наблюдалось при ее внутривенном или подкожном введении (так называемый инсулинотропный эффект инкретинов) [5, 6]. Экспериментальные работы показали, что в норме у здоровых людей инкретиновый эффект составляет до 70% от общей выработки инсулина после приема пищи [7], в то время как у пациентов с СД типа 2 он снижается до 30% [8]. Последующие исследования подтвердили существенное снижение инкретинового ответа у пациентов с СД типа 2, что привело к появлению концепции, что контроль гипергликемии можно осуществлять с помощью фармакологического подражания инкретиновому эффекту.

Так, на первый взгляд секреция ГПП-1 и ГИП стимулируется всасыванием в кишечнике питательных веществ, что сопровождается значительным увеличением секреции инсулина, а для высвобождения инкретиновых гормонов достаточно простого контакта нутриентов со слизистой кишечника. Однако подъем плазменной концентрации ГПП-1 происходит слишком быстро для того, чтобы быть следствием прямой активации L-клеток, расположенных в дистальной части тонкой кишки. Должен существовать иной косвенный нейронный или гормональный механизм, приводящий к секреции ГПП-1 [9]. Действительно, на панкреатических β -клетках экспрессируется GIPR – рецептор, связанный с G-белком класса В, активация которого увеличивает локальное производство интерлейкина-6, что одновременно увеличивает концентрацию ГПП-1, стимулируя продукцию инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы [10], а также может увеличивать секрецию глюкагона при низких концентрациях глюкозы. Следует подчеркнуть, что одним из эффектов ГПП-1 является подавление секреции глюкагона, однако во время гипогликемии глюкагонотропные эффекты ГИП более очевидны, что может иметь большую терапевтическую значимость в предотвращении гипогликемии. Напротив, в условиях гипергликемии, что характерно для СД, глюкагонотропные эффекты ГИП подавляются и преобладают инсулинотропные реакции, что указывает на то, что ГИП служит бифункциональным «глюкостатиком» для поддержания основных эффектов гормонов поджелудочной железы, участвующих в регуляции гомеостаза глюкозы и уменьшении эпизодов экстремальных концентраций глюкозы [11]. Плазменные концентрации ГИП выше, чем ГПП-1, у людей с нормальной толерантностью к глюкозе. По наблюдениям, ГИП отвечает за большую часть инкретинового эффекта, чем ГПП-1. Совместные эффекты ГИП

и ГПП-1 объясняют всю совокупность эффектов инкретинов, и существование дополнительных инкретиновых гормонов представляется маловероятным.

У пациентов с СД типа 2 и гипергликемией инкретиновый эффект существенно снижен или даже отсутствует, более того, уменьшение инкретиновых эффектов характерно для всех больных СД типа 2, за исключением лиц, проживающих в Восточной Азии, которые отличаются от белых пациентов некоторыми патофизиологическими характеристиками [12, 13]. Сообщается, что у восточноазиатских больных преобладают секреторные дефекты инсулина и отсутствует выраженная резистентность тканей к инсулину, а это диктует необходимость проведения сравнительных исследований белых и восточноазиатских пациентов для лучшего понимания различий в секреции и биологических эффектах инкретинов данных популяций.

Описание сниженных эффектов инкретинов у пациентов с СД типа 2 побудило целый ряд вопросов об их роли в патогенезе СД, в частности, предшествует ли снижение инкретинового ответа развитию СД или это характерно для диабетического состояния? Для решения данного вопроса проводили количественную оценку инкретиновых эффектов у больных СД типа 2 и при других состояниях, сопровождаемых гипергликемией (таких как хронический панкреатит, диабет MODY-2 и MODY-3) [14]. У большинства пациентов с диабетическим профилем гипергликемии инкретиновый эффект был снижен, тогда как у больных с хроническим панкреатитом, но нормальной толерантностью к глюкозе он был в нормальном диапазоне. Значимым исключением являются пациенты с MODY-2-диабетом, у которых также наблюдался почти нормальный инкретиновый ответ. Предварительные данные свидетельствуют о снижении эффектов инкретинов во время беременности (независимо от наличия или отсутствия гестационного СД), их существенно более резко снижены у женщин с гестационным СД, однако после беременности секреция инкретиновых гормонов и инкретиновые эффекты восстанавливаются до нормы [15]. Кроме того, у родственников 1-й степени пациентов с СД типа 2 обычно сохраняются независимая секреция инкретиновых гормонов и нормальный инкретиновый эффект. Следовательно, снижение инкретинового эффекта – результат, а не предпосылка нарушения толерантности к глюкозе от нормы до СД [16]. Уменьшение инкретиновых эффектов является очевидным после повышения концентрации глюкозы натощак выше 126 мг/дл, определяющего диабетическое состояние. На стадии нарушения толерантности к глюкозе инкретиновый эффект уже снижен у больных, равно как и у лиц, страдающих ожирением. У пациентов с СД типа 2 β -клеточная масса снижается более чем на 50%, и ее уменьшение начинается уже на стадии предиабета.

Ранее была разработана гипотеза, согласно которой само по себе изолированное уменьшение β -клеточной массы может объяснять снижение инкретиновых эффектов. При нормально функционирующей массе β -клеток более мощный стимул – пероральное поступление углеводов, вероятнее всего, вызывает больший секреторный инсулиновый ответ по сравнению с менее мощной стимуляцией внутривенно вводимой глюкозы. Однако в случае критического снижения β -клеточной массы, как при СД, такой закономерности не наблюдается, так как уменьшение общей инсулин-секреторной способности неизбежно нивелирует различия между более и менее мощным стимулирующим эффектом глюкозы. Оценивались суррогатные показатели массы β -клеток по данным параллельных исследований различных продуктов секреции β -клеток, а также площадь β -клеток, выделенных из ткани поджелудочной железы, полученных при оперативных вмешательствах. На основании этих анализов было показано, что наилучшим доступным предиктором массы β -клеток является отношение

концентрации С-пептида и глюкозы в плазме крови, измеренное через 30 мин после перорального приема глюкозы во время теста толерантности к глюкозе. Это отношение значительно ниже у пациентов с СД типа 2, что согласуется с установленным уменьшением массы β -клеток. По сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе у этих пациентов снижаются эффекты инкретивов и повышается уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [16]. В популяции лиц с предиабетом эти суррогатные предикторы β -клеточной массы значимо коррелировали со снижением инкретивного эффекта. Данные находки подтверждают гипотезу, что уменьшение массы β -клеток вносит большой вклад в снижение инкретивного эффекта при СД типа 2, особенно принимая во внимание значительное увеличение корреляционной связи с уровнем HbA_{1c} , глюкозы плазмы через 120 мин после еды и индексом массы тела. Таким образом, β -клеточная дисфункция не только является предпосылкой для развития СД типа 2, но также определяет неизбежно прогрессирующее течение болезни [30]. С другой стороны, это открытие указывает на возможность улучшения инкретивного эффекта на фоне улучшения функционального состояния β -клеток, например в результате устранения глюкозотоксичности.

Ввиду разницы в концентрации циркулирующих инкретивных гормонов после пищевой стимуляции, заявленной после ее оценки в малых группах, предполагалось, что СД типа 2 характеризуется гиперсекрецией ГИП и гипосекрецией ГПП-1. Однако эта гипотеза несовместима с другими данными. Метаанализы исследований показывают, что глобальных различий в секреции ГИП или ГПП-1 у лиц с СД типа 2 и без него нет. В целом секреция инкретивных гормонов вариабельна в популяции и во многом определяется такими факторами, как гиперглюкагонемия натощак и уровни неэстерифицированных жирных кислот. Выделение инкретивов в ответ на поступление питательных веществ, по-видимому, может быть сохраненным и при других формах диабета, включая СД типа 1, диабет, обусловленный хроническим панкреатитом, и MODY-диабет [16]. Однако инсулинотропный ответ на секрецию ГИП у пациентов с СД типа 2 почти полностью утрачен. Краткосрочное введение ГИП вызывает лишь небольшой и транзиторный эффект, и даже непрерывное продолжительное введение ГИП не обеспечивает устойчивой стимуляции секреции инсулина. Предполагается, что ГИП отвечает за большую часть инкретивного эффекта у здоровых людей, и его недостаточная активность у пациентов с СД типа 2 объясняет уменьшение инкретивного ответа.

В отличие от этого ГПП-1 сохраняет значительную инсулинотропную активность у пациентов с СД, а эффекты линейно связаны с его дозировкой и концентрацией. Однако ГПП-1-индуцированная секреция инсулина у больных СД типа 2 снижена по сравнению со здоровыми людьми в результате сокращения функциональной массы β -клеток. Способность ГПП-1 подавлять секрецию глюкагона, как и такие эффекты гормона, как снижение аппетита, замедление опорожнения желудка и другие, сохраняются у пациентов с СД. Реакция на фармакологические концентрации ГПП-1, вводимые внутривенно, достаточна для значительного увеличения секреции инсулина, уменьшения секреции глюкагона и снижения или даже нормализации концентрации глюкозы у пациентов как натощак, так и постпрандиально.

СД типа 2 связан с уменьшением или отсутствием инкретивного эффекта, и эта ассоциация, по-видимому, зависит от степени гипергликемии, в связи с чем возникает вопрос: а можно ли при нормализации гликемии частично или полностью восстановить эти дефекты? Неспособность эндокринной части поджелудочной железы реагировать на ГИП и ГПП-1 при СД типа 2 была вызвана гипергликемией и поэтому может быть обратимой. Достижение поч-

ти нормогликемии с помощью интенсифицированных режимов инсулинотерапии улучшало чувствительность β -клеток к экзогенным ГИП и ГПП-1, хотя в итоге секреторный ответ инсулина был намного ниже, чем у людей с нормальной толерантностью к глюкозе [16]. Это заключение указывает на улучшение состояния пациентов, способность реагировать на инсулинотропный стимул, обеспечиваемый инкретивными гормонами, вероятно, в результате восстановленной экспрессии рецепторов ГИП и ГПП-1, которые могут быть снижены при СД типа 2. Возможно, из-за необратимого уменьшения массы β -клеток более существенное улучшение эффектов может не проявляться. Лечение метформином продемонстрировало некоторые преимущества в контроле гликемии, но не приводило к количественному изменению эффекта инкретина, хотя этот препарат стимулирует секрецию ГПП-1 [17].

Известно, что инкретивные гормоны, находясь в кровеносном русле, очень быстро разрушаются ферментом дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4). Ингибирование ДПП-4 сохраняет эффекты эндогенных инкретивных гормонов в их интактных формах, так что эти гормоны способны более длительно взаимодействовать со своими рецепторами. Препараты данной группы повышают уровни ГИП и ГПП-1 как натощак, так и постпрандиально. В исследованиях было показано, что ингибиторы ДПП-4 значительно восстанавливают массу β -клеток и морфологию островков поджелудочной железы, тем самым сохраняя функцию секреции инсулина [31], особенно на ранних стадиях СД. Также выявлено, что ингибиторы ДПП-4 не изменяют инкретивный эффект у пациентов с СД типа 2 и у людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

В национальных российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И.Дедова и соавт. с 1-го выпуска и до его последней версии 2017 г. [18] наравне с метформином рекомендовано назначать ингибиторы ДПП-4 в приоритетной монотерапии начиная с дебюта заболевания, равно как и в сочетании с метформином для стартовой комбинации. Все последующие этапы интенсификации предусматривают активное использование препаратов этого класса для улучшения гликемического контроля, продолжительного поддержания достигнутого результата при высокой безопасности и простоте назначения. Общеизвестно, что препараты из группы ингибиторов ДПП-4 обеспечивают пациентам с СД типа 2 предсказуемый, глюкозозависимый сахароснижающий эффект, не вызывают гипогликемических реакций, нейтральны по отношению к массе тела и в комбинации с метформином могут уменьшать массу тела в среднем на 2–3 кг, а также обладают широким спектром положительных негликемических эффектов. Накопленный научный и клинический опыт показывает, что ингибиторы ДПП-4 можно с успехом использовать в управлении СД типа 2 на разных стадиях, в сочетании с любыми противодиабетическими препаратами (кроме агонистов ГПП-1), любой сочетанной терапией, при различных коморбидных состояниях, включая ишемическую болезнь сердца, тяжелые стадии хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности и др. Более того, их применение в значительной степени улучшило возможности эффективной и безопасной терапии пациентов старшего возраста, включая лиц старше 75 лет, а также пациентов с патологией почек без рисков гипогликемий. Чрезвычайно важно, что терапия ингибиторами ДПП-4 обеспечивает высокое качество жизни и комфорт, повышает комплаентность и приверженность соблюдению рекомендаций врача. Складывается впечатление, что ингибиторы ДПП-4 становятся наиболее эффективным, безопасным классом препаратов, показанных подавляющей частью пациентов с СД типа 2, для раннего назначения, позволяющих не только достигать метаболических целей терапии,

Рис. 1. Алоглиптин приводит к быстрому и стойкому снижению HbA_{1c} [19].



Рис. 2. Частота гипогликемий при терапии алоглиптином по сравнению с глипизидом [19].

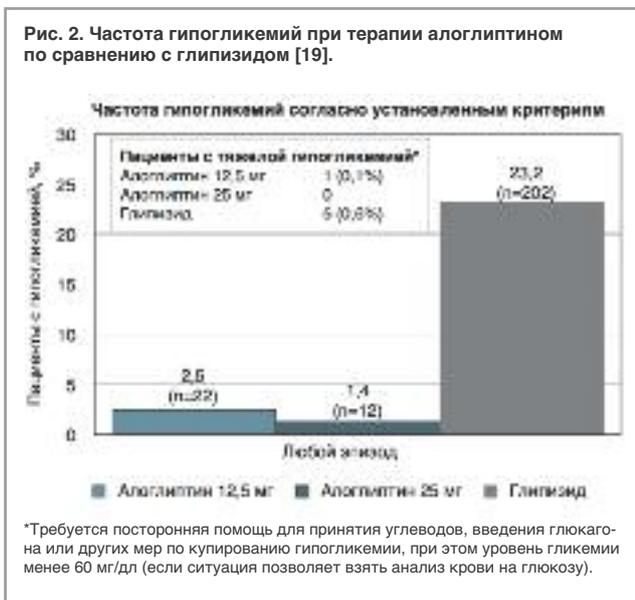
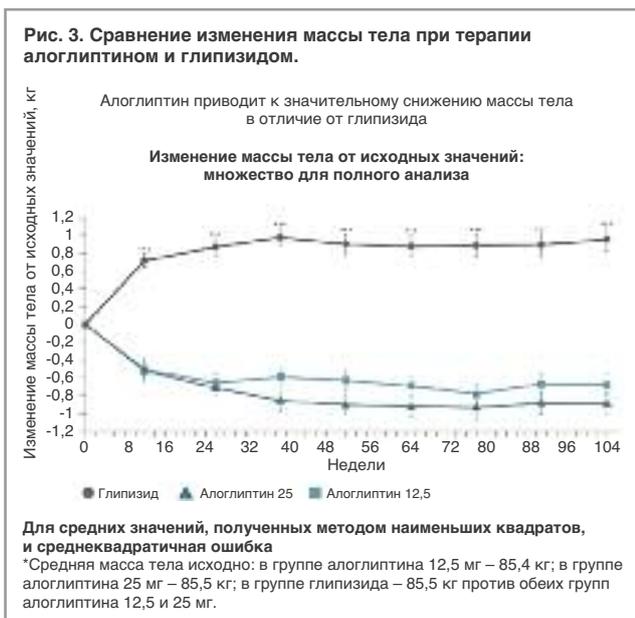


Рис. 3. Сравнение изменения массы тела при терапии алоглиптином и глипизидом.



но и корректировать множество патогенетических дефектов, признанных этиологическими факторами как развития, так и последующей прогрессии заболевания. Этот класс пероральных сахароснижающих препаратов уверен-

но занимает свое место в схемах лечения СД типа 2, постепенно заменяя препараты сульфанилмочевины во всем мире.

Последние исследования показывают, что комбинированная терапия более эффективна для улучшения гликемического контроля, чем применение каждого отдельного лекарства, а ее раннее назначение во многом улучшает прогноз. Целесообразно применять препараты, обладающие синергизмом, которые при совместном назначении действуют на несколько патофизиологических механизмов. Есть данные о необходимости начала такого лечения как можно раньше, потому что помимо устранения патофизиологических дефектов ранняя комбинированная терапия может привести к устойчивому снижению уровня HbA_{1c}, что минимизирует глюкозотоксичность, улучшит функцию β-клеток и позволит отсрочить многокомпонентную терапию в сложных схемах, а также использовать низкие дозы сахароснижающих препаратов для уменьшения побочных эффектов. Было показано, что на ранних стадиях развития СД типа 2 прогрессирование заболевания в основном способствует постприандиальная гликемия. Ингибиторы ДПП-4 показывают хороший гликемический контроль, уменьшают гликемию после приема пищи и, по-видимому, сохраняют функции β-клеток по меньшей мере в течение первых 2 лет лечения. В связи с этим можно сделать вывод, что ранняя комбинированная терапия, состоящая из ингибитора ДПП-4 в дополнение к комбинированному лекарственному средству (например, метформину), помогает приостановить или замедлить прогрессирующее течение СД типа 2 [30]. Более того, ингибиторы ДПП-4 и метформин обладают интересными дополнительными механизмами действия. Метформин действует главным образом путем снижения продукции глюкозы в печени. Кроме того, препарат может усиливать действие ГПП-1, увеличивая экспрессию гена ГПП-1 в L-клетках кишечника, а также усиливая эффекты ГПП-1 на β-клетки [33]. Кроме того, оба препарата связаны с низким риском гипогликемии, и они не вызывают увеличения массы тела, а в сочетании могут его снижать.

Из новых препаратов класса ингибиторов ДПП-4 можно выделить алоглиптин. Он является высокоселективным ингибитором ДПП-4. Для него характерна в 10 тыс. раз большая селективность по отношению к ДПП-4, чем к ДПП-8 или ДПП-9. Кроме того, ингибирование фермента ДПП-4 сохраняется до 168 ч после приема препарата, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Эффективность алоглиптина изучалась во многих исследованиях, которые показали, что улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 отмечается как на фоне приема препарата в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами: метформин, производными сульфанилмочевины, пиоглитазоном, инсулином. Согласно исследованиям, происходит снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным на 0,5–0,9% [34–39].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) [19], в котором специалисты сравнивали продолжительность эффективности и безопасности терапии алоглиптином (Випидия) или глипизидом в сочетании с метформин у пациентов с СД типа 2. Пациенты были рандомизированно разделены на 3 группы: в 1-й получали алоглиптин (Випидия) 12,5 мг 1 раз в день плюс метформин (n=880), во 2-й – алоглиптин 25 мг 1 раз в день плюс метформин (n=885), а в 3-й – глипизид 5 мг, титруемый максимально до 20 мг, в сочетании с метформин (n=874). Исследование продолжалось 2 года. К концу лечения HbA_{1c} снизился на 0,68% в 1-й группе, на 0,72% – во 2-й и на 0,59% – в 3-й (рис. 1). Гипогликемии при терапии алоглиптином развивались гораздо реже, чем при терапии

глипизидом (рис. 2). Также оценивали массу тела пациентов. Терапия препаратом алоглиптин не способствовала набору массы тела, а, наоборот, было зарегистрировано снижение массы тела в отличие от глипизиды, где произошла прибавка массы тела (рис. 3). Следует особо подчеркнуть, что в группе терапии алоглиптином в дозе 25 мг к 104-й неделе лечения значимо большее число пациентов (48,5%) достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ по сравнению с группой пациентов, принимавших глипизид ($p=0,004$). Кроме того, терапия алоглиптином в дозе 12,5 и 25 мг сопровождалась значимо более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак на 104-й неделе по сравнению с терапией глипизидом (-0,9, -3,2, 5,4 мг/дл соответственно; $p < 0,01$). По результатам проведенного исследования был сделан вывод об эффективном снижении уровня гликемии и HbA_{1c} при добавлении алоглиптина к монотерапии метформинном и, что наиболее важно, о значимом превосходстве алоглиптина 25 мг над глипизидом по удержанию гликемического контроля к 104-й неделе терапии ($p=0,010$).

Поскольку СД типа 2 связан с высоким риском макрососудистых осложнений, с декабря 2008 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США ужесточило требования к сахароснижающим препаратам: они должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care) [20]. EXAMINE представляет собой рандомизированное исследование с участием 5380 пациентов с СД типа 2, недавно перенесших острый коронарный синдром. Больные были разделены на 2 группы: одна получала алоглиптин, другая – плацебо. При этом обе группы пациентов продолжили получать стандартную сахароснижающую и сердечно-сосудистую терапию в соответствии с рекомендациями. Длительность лечения составила 18 мес. Частота крупных сердечно-сосудистых событий в группе алоглиптина оказалась такой же, как и в группе плацебо (11,3 и 11,8% соответственно; отношение рисков 0,96; верхняя граница одностороннего доверительного интервала 1,16). На сегодня нет доказательств того, что алоглиптин увеличивает риск крупных сердечно-сосудистых событий [32]. Необходимо проведение более длительных исследований, чтобы выяснить, обладает ли терапия алоглиптином преимуществом в отношении сердечно-сосудистых событий по сравнению с другими сахароснижающими препаратами.

Таким образом, воздействие на патофизиологические механизмы, хорошая переносимость, отсутствие прибавки массы тела, низкий риск гипогликемий, сердечно-сосудистая безопасность при применении алоглиптина и других ингибиторов ДПП-4 обуславливают их значительное терапевтическое преимущество.

Важность инкретинового эффекта для поддержания нормогликемии четко установлена, и терапия на основе инкретинов является одним из наиболее перспективных методов лечения СД типа 2. Агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 стимулируют рецепторы ГИП и ГПП-1 и таким образом увеличивают секрецию инсулина в ответ на стимуляцию как при пероральном, так и внутривенном введении глюкозы. Эти препараты не восстанавливают инкретиновый дефект у пациентов, но повышают секреторный ответ. Напротив, некоторые бариатрические оперативные вмешательства усиливают ответ ГПП-1, а также восстанавливают эффект инкретина у лиц с СД типа 2. Бариатрическая хирургия в основном направлена на снижение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, но она также может предотвратить СД типа 2 и замедлить его прогрессирование [21]. Бариатрические операции, такие как рукавная гастрэктомия, желудочное шунтирование по Ру и билиопанкреатическое шунтирование, приводят к за-

метным изменениям секреции инкретиновых гормонов. У пациентов с желудочным шунтированием по Ру питательные вещества быстрее достигают дистальных отделов тонкого кишечника, где находятся L-клетки, что приводит к заметно преувеличенным ответам ГПП-1 [22]. Рукавная гастрэктомия ведет к быстрому опорожнению из трубчатого остатка желудка, и эта быстрая доставка питательных веществ в проксимальную часть тонкой кишки стимулирует секрецию ГПП-1. Также снижается концентрация грелина в плазме [24]. Таким образом, бариатрическая хирургия не только ведет к значительной потере массы тела и улучшению гликемического контроля, но и значительно улучшает секрецию инкретинов.

Разрабатываются новые направления терапевтического воздействия на инкретиновую систему. Например, восстановление экспрессии рецепторов ГИП может быть будущим направлением в инкретиновой терапии [11, 24]. Также есть предложения о комбинированной терапии с ГПП-1 и ГИП, ГПП-1 и глюкагоном или даже одновременно со всеми тремя пептидами [25]. Такие двойные или тройные пептидные агонисты нормализуют гипергликемию у грызунов при диабете, но пока неизвестна их эффективность у людей. Пептид YY, островковый амилоидный полипептид, или рецепторы лептина могут быть дополнительными мишенями, особенно при стремлении к существенной потере массы тела. Также может быть интересно пересмотреть другие пептиды кишечника, действие которых связано с увеличением инкретинов (например, гастрин, холецистокинин или секретин). Несмотря на их слабую активность при использовании в одиночку, хорошо сбалансированные комбинации этих пептидов могли бы еще увеличить эффекты ГПП-1, снижающие глюкозу. Также есть данные, что рецепторы желчных кислот, такие как рецептор фарнезоида X, снижают инсулинорезистентность и продукцию глюкозы в печени [26, 27]. Другим развивающимся полем деятельности является изучение микробиоты кишечника, которая может быть изменена при коррекции состава пищи. Например, было показано, что увеличение количества искусственных подсластителей вызывает инсулинорезистентность и модулирование секреции инкретиновых гормонов, таких как ГПП-1 [28, 29].

В целом знание эффекта и биологической активности инкретиновых гормонов стало важным для полного понимания регуляции гомеостаза глюкозы и энергии. В настоящее время широко используются лекарства на основе инкретина, помогающие предотвращать снижение функции β -клеток, которое, как известно, в значительной степени объясняет прогрессирование заболевания. Поэтому терапевтическим стратегиям, которые могут замедлять или предотвращать ухудшение функции β -клеток, следует отдавать предпочтение и внедрить их как можно раньше.

Литература/References

1. Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60 (4): 470–512.
2. Brown JC. A gastric inhibitory polypeptide I. The amino acid composition and the tryptic peptides. *Can J Biochem* 1971; 49: 255–61.
3. Dupre J et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826–8.
4. Bell GI et al. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–71.
5. McIntyre N et al. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2: 20–1.
6. Elrick H et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin. Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076–82.
7. Nauck MA et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492–8.
8. Holst JJ et al. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 2): S251–S257.
9. Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology* 1991; 128: 3175–82.

10. Timper K et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide stimulates glucagon-like peptide 1 production by pancreatic islets via interleukin-6, produced by alpha cells. *Gastroenterology* 2016.
11. Brian Finan et al. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2016; 22 (5).
12. Oh TJ, Kim MY, Shin JY et al. The incretin effect in Korean subjects with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 221–7.
13. Ma RC, Lin X, Jia W. Causes of type 2 diabetes in China. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 980–91.
14. Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young – type 2 and type 3. *Diabetes* 2014; 63: 2838–44.
15. Kosinski M, Knop FK, Vedtofte L et al. Postpartum reversibility of impaired incretin effect in gestational diabetes mellitus. *Regul Pept* 2013; 186: 104–7.
16. Michael A Nauck, Juris J Meier. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 525–36.
17. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF et al. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and “isoglycemic” intravenous glucose. *Diabetes* 2014; 63: 663–74.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1S): 31.
19. Del Prato S et al. Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014. DOI: 10.1111/dom.12377
20. White WB et al. Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
21. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–76.
22. Korner J, Bessler M, Inabnet W et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 597–601.
23. Chronaiou A, Tsoi M, Kehagias I et al. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obes Surg* 2012; 22: 1761–70.
24. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1551–8.
25. Finan B, Yang B, Ottaway N et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015; 21: 27–36.
26. Fang S, Suh JM, Reilly SM et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159–65.
27. Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE et al. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors. *Endocrinology* 2015; 156: 3961–70.
28. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 189–96.
29. Hwang I, Park YJ, Kim YR et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity. *FASEB J* 2015; 29: 2397–411.
30. Van Genugten RE, van Raalte DH. Diamant Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 101–11.
31. Zhang X, Wang Z, Huang Y, Wang J. Effects of chronic administration of alogliptin on the development of diabetes and b-cell function in high fat diet/streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 337–47.
32. White WB, Pratley R, Fleck P et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 668–73.
33. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015; 6 (6): 600–9.
34. DeFronzo RA et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2315–7.
35. Pratley RE et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 167–76.
36. Nauck MA et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46–55.
37. Pratley RE et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361–71.
38. Rosenstock J et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Випидия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Куленок Светлана Геннадьевна – ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Гасанзаде Пери Адилевна – ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО