

# Новые возможности в достижении компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа: янувия – ингибитор дипептидилпептидазы IV типа

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова

Кафедра эндокринологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

**Н**есмотря на определенные успехи клинической и экспериментальной диабетологии распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии. Так, по данным Международной федерации диабета (IDF) к 2010 г. общее количество больных сахарным диабетом в мире достигнет 239,4 млн., а к 2025 г. – 380 млн человек. Из этого количества более 90% больных страдают сахарным диабетом 2 типа.

Несмотря на эволюцию мероприятий по лечению сахарного диабета и его сосудистых осложнений, имеющиеся к настоящему времени результаты по снижению инвалидизации и летальности больных сахарным диабетом все еще остаются неудовлетворительными. Сохраняется четкая тенденция к увеличению как количества больных, страдающих сахарным диабетом, так и количества больных диабетом, имеющих сосудистые осложнения. Основной причиной высокой летальности и инвалидизации больных диабетом является сохранение у них состояния гипергликемии в течение длительного времени, в основном, за счет несоблюдения диеты, недостаточной физической активности и отсутствия патогнетической терапии.

Эссенциальный сахарный диабет 2 типа является гетерогенным и полигенным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько генетических и факторов внешней среды. Взаимоотношения наследственных и факторов внешней среды в прогрессировании нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа представлены на рис. 1.

Целью терапии сахарного диабета (СД) является достижение максимального снижения гипергликемии до уровня,

наблюдаемого у практически здорового человека, что сопровождается снижением частоты сосудистых осложнений диабета.

Результаты как DCCT [4], так и UKPDS [5, 6] четко показали, что более строгая компенсация сахарного диабета и поддержание состояния углеводного обмена по показателям гликемии натощак и уровню гликозилированного гемоглобина в крови, близким к нормальным их значениям, сочетается со статистически значимым снижением как частоты сосудистых осложнений, так и замедлением их прогрессирования.

С учетом изложенного были пересмотрены критерии компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом и эти данные представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в таблице, видно, что практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и Всемирная федерация диабета (ВФД) рекомендуют поддерживать «строгую» компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови составлял бы <7 или ≤6,5 или даже ниже 6,5% (при норме 6,0%). В Консенсусе, достигнутом в 2006 г. АДА и ВФД, подчеркивается, что показатель HbA<sub>1c</sub>>7,0% следует рассматривать как недостаточную компенсацию углеводного обмена у больного сахарным диабетом 2 типа и как необходимость принятия конкретных действий по улучшению лечения для достижения снижения этого показателя до <7,0% [9]. Помимо этого обязательным условием и целью проводимой терапии является мониторинг артериального давления (АД) и поддержание показателей АД в пределах <130/80 мм рт. ст.

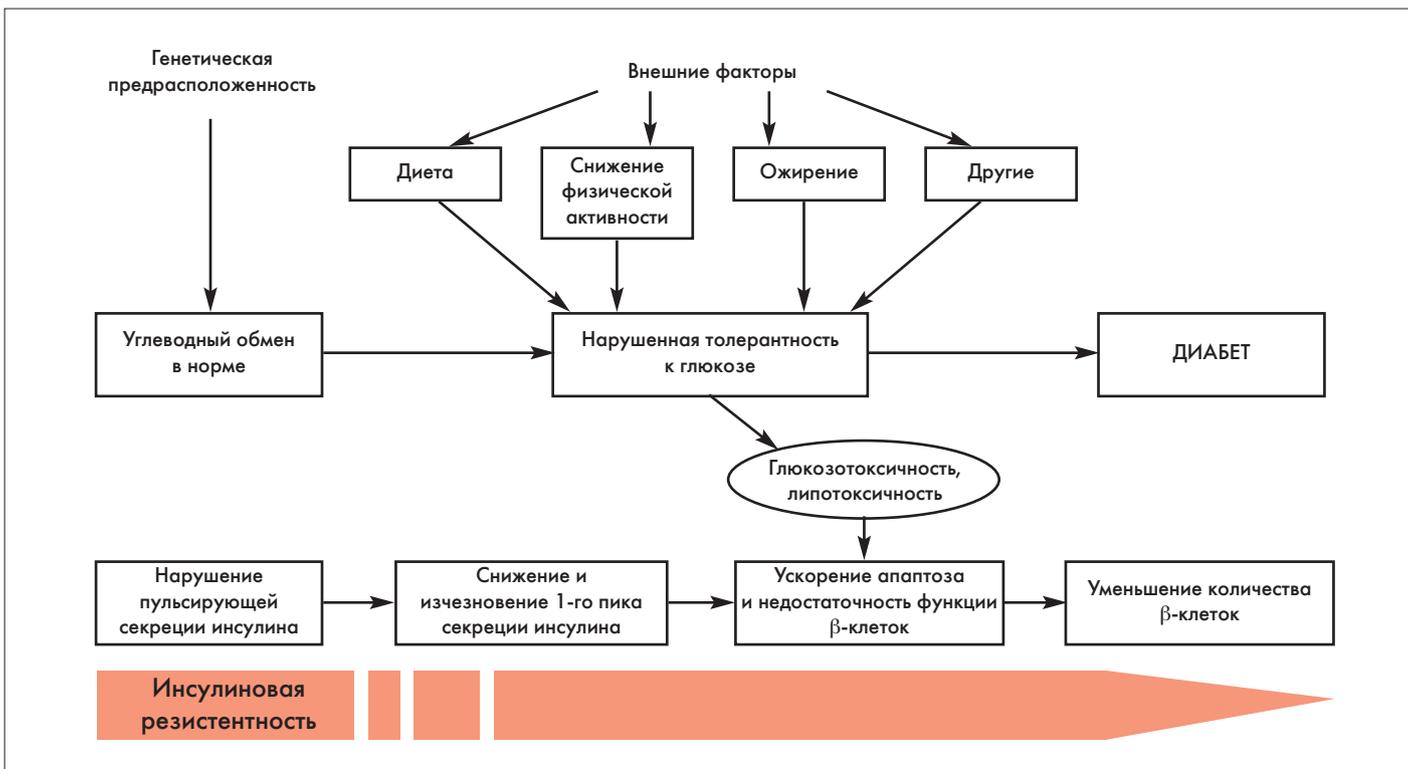


Рис. 1. Взаимоотношения наследственных и факторов внешней среды в прогрессировании нарушений углеводного обмена при СД 2

Таблица 1

Рекомендации по компенсации диабета			
Организации или научные диабетические ассоциации	Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	Уровень постприандиальной гликемии (ммоль/л)	HbA <sub>1c</sub> (%)
Всемирная организация здравоохранения [7]	≈6,1	<7,5	≈6,5
Американская диабетическая ассоциация – АДА [8]	5–7,2	<10,0	<7,0
Всемирная федерация диабета – ВФД [Европейское отделение, [9]]	≤6,0	≤7,5	≤6,5
Американский колледж эндокринологов / Американская ассоциация клинических эндокринологов [10]	<6,1	<7,8	≤6,5
Канадская диабетическая ассоциация [CDA, [11]]	4,0–7,0	5,0–10,0	≤7,0
Национальное агентство по оценке здоровья (ANAES, Франция, 1999)	5,0–7,2	<10,0	≤6,5
Российские национальные стандарты	≤6,0	≤7,7	≤7,0



Рис. 2. Участие инкретинов в регуляции эндокринной функции клеток островка поджелудочной железы

В соответствии с принятой в настоящее время точкой зрения, в патогенезе сахарного диабета 2 типа участвуют три компонента: 1) **инсулиновая резистентность** [периферических тканей (жировой и мышечной) и печени], которая является первичной и наличие которой доказано практически у всех больных уже на стадии предиабета, т.е. в тот период развития заболевания, при котором еще отсутствуют какие-либо клинические признаки СД; 2) **нарушение функции β-клеток**, проявляющееся снижением ранней фазы секреции инсулина и/или исчезновением пульсирующей секреции инсулина, а также уменьшением количества β-клеток и явной недостаточностью секреции инсулина; 3) **нарушение функции α-клеток**, проявляющееся в неадекватном повышении секреции глюкагона, приводящем к избыточному образованию глюкозы печенью. Снижение секреции инсулина β-клетками и повышение секреции глюкагона α-клетками являются глюкозозависимыми процессами, свидетельствующими о том, что уменьшение поступления глюкозы в клетку при снижении уровня инсулина в крови сопровождается энергетическим голоданием клетки, а наблюдаемое при этом повышение секреции глюкагона с увеличением содержания глюкозы в крови следует рассматривать как адаптивную или защитную реакцию организма, направленную на ликвидацию внутриклеточной недостаточности глюкозы. Однако при условии сохраняющейся инсулиновой недостаточности транспорт глюкозы в клетку ограничен, что сопровождается энергетическим голоданием клетки – «голод среди изобилия». Исследования о секреции инсулина и глюкагона при сахарном диабете послужили основой для предположения о наличии энтеропанкреатической системы, принимающей участие в регуляции эндокринной функции островкового аппарата поджелудочной железы.

С большой долей уверенности можно предположить, что в патогенезе СД 2 участвует компонент, которым является «разрегуляция» секреции инсулина и глюкагона. Под этим термином мы понимаем снижение и неадекватную секрецию инсулина, обусловленную нарушением секреции гормонов желудочно-кишечного тракта, в частности, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1 или GLP-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП или GIP), а возможно и других, пока не идентифицированных гормонов желудочно-кишечного тракта или гормонов островка поджелудочной железы, опосредующих эффект GLP-1 и GIP на секрецию инсулина. Наличие дополнительных гормонов, влияющих на эффект инкретинов, подтверждается идентификацией гормонов островка поджелудочной железы (соматостатин, панкреостатин и др.), участвующих в регуляции секреции инсулина и глюкагона. В пользу такого предположения свидетельствуют также и результаты исследований последних лет, показавшие, что у больных СД 2 секреция ГПП-1 снижена, а при компенсации углеводного обмена у этих больных отмечается улучшение ее секреции. Указанные взаимоотношения представлены на рис. 2.

Несмотря на то, что ГПП-1 и ГИП относят к инкретинам, в механизме их действия и биологического ответа имеются определенные отличия.

Так, ГПП-1:

- секретируется L-клетками дистального отдела кишечника (подвздошная кишка и толстый кишечник);
- усиливает стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина, стимулирует его синтез;
- снижает скорость поступления пищи из желудка в кишечник;
- ингибирует аппетит и способствует развитию чувства «сытости»;
- угнетает секрецию глюкагона и снижает гликогенолиз;
- увеличивает периферическую утилизацию глюкозы, улучшая гомеостаз глюкозы как натощак, так и после приема пищи;
- способствует неогенезу β-клеток и пролиферации островков из стволовых клеток поджелудочной железы в изолированных клеточных культурах и в опытах in vivo;
- снижает скорость апоптоза β-клеток в изолированных клеточных культурах и в опытах in vivo;
- способствует увеличению массы β-клеток за счет их неогенеза, но, вероятнее всего, за счет антиапоптотического действия;
- оказывает прямое протективное влияние на сердце при ишемии (инфаркт миокарда).

ГИП:

- секретируется K-клетками проксимального кишечника (12-перстная кишка);
- стимулирует глюкозозависимое высвобождение инсулина;
- стимулирует пролиферацию и жизнеспособность β-клеток в изолированных клеточных культурах;
- усиливает транскрипцию гена и биосинтез инсулина в β-клетках.

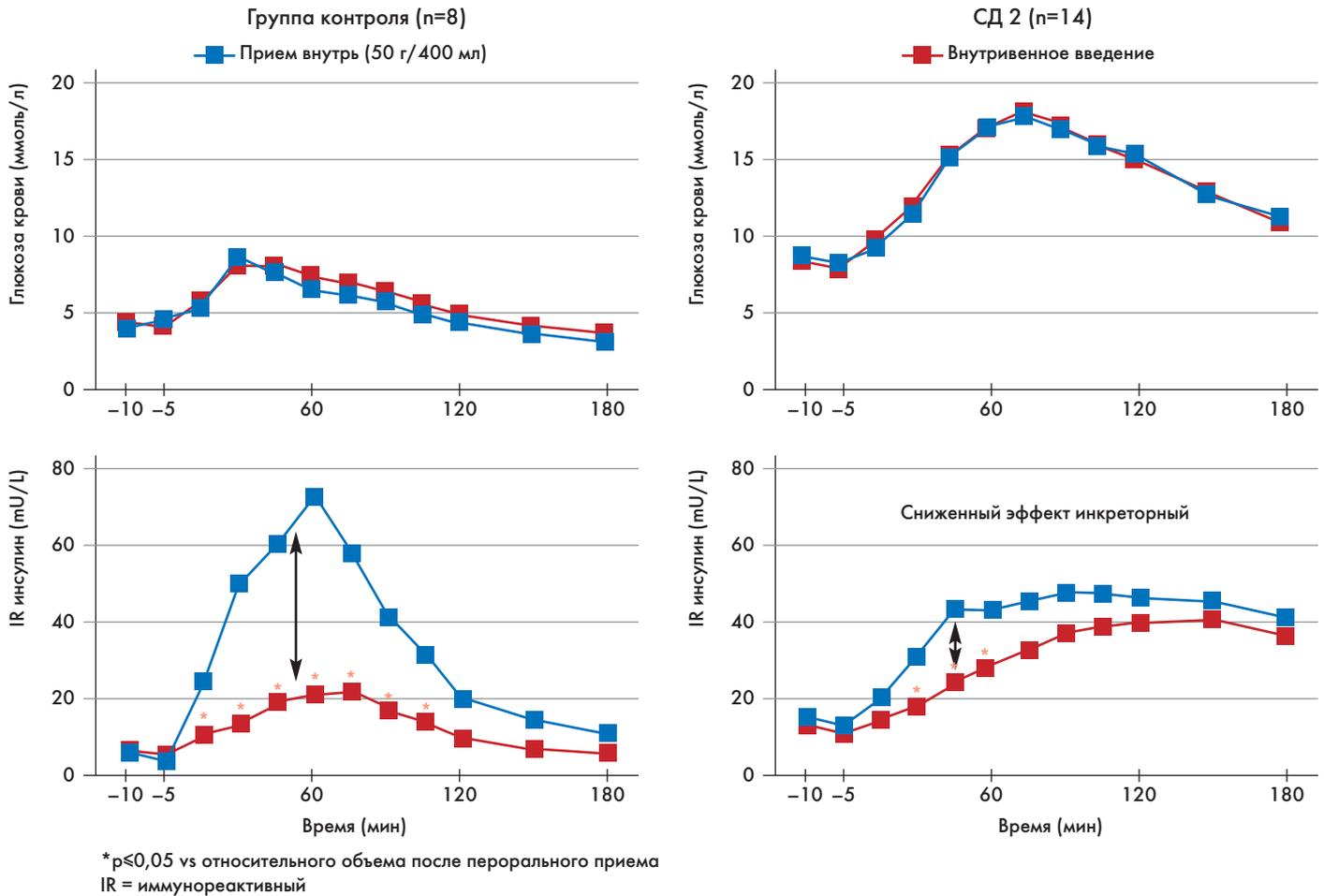


Рис. 3. Снижение эффекта инкретина у больных СД 2

По своему действию на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы ГИП является столь же важным, как и ГПП-1. Молекулярные механизмы, посредством которых ГИП потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина, в значительной мере дублируются таковыми у ГПП-1. Вместе с тем, недавние исследования обнаружили неизвестное ранее влияние ГИП на секрецию инсулина посредством регуляции экспрессии  $K_v$  каналов клеточной мембраны. Кроме того, ГИП усиливает транскрипцию гена и биосинтез инсулина в  $\beta$ -клетках, равно как и экспрессию компонентов рецепторов  $\beta$ -клеток к глюкозе. Физиологическая значимость ГИП подтверждена в исследованиях *in vivo*: так, элиминация рецепторов к ГИП приводила к развитию нарушения толерантности к глюкозе и дефекта секреции инсулина в ответ на глюкозу у грызунов [21].

В организме здоровых людей инкретиновый эффект составляет ~70% от общего количества высвобождаемого инсулина в ответ на пероральную нагрузку в виде 75 граммов глюкозы, что может полностью объясняться высвобождением ГПП-1 и ГИП [22]. Хотя в этом плане ГПП-1 оказывает более мощный эффект, чем ГИП [23], концентрации циркулирующего ГИП выше, в итоге чего оба гормона вносят практически равный вклад в инкретиновый эффект у здоровых лиц [24].

С учетом приведенных данных, мы считаем правомочным выделить важное звено, участвующее в патогенезе СД 2, которое представлено процессами, приводящими к «разрегуляции» секреции инсулина и глюкагона и проявляющимися снижением «эффекта инкретин» или секреции инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы по сравнению с ее секрецией в ответ на внутривенное введение того же количе-

ства глюкозы. Изменение эффекта инкретин у больных СД 2 представлено на рис. 3.

При СД 2 эффект инкретин претерпевает такие серьезные изменения, что само по себе (уже нарушенное) действие глюкозы отвечает практически за весь инсулиновый ответ на пероральную нагрузку глюкозой [27], и, вероятно, что этот дефект усугубляет недостаточность секреции инсулина, что характерно для СД 2. Нарушение эффекта инкретин при СД 2 характеризуется: а) нарушением постпрандиальной секреции ГПП-1 (в то время как секреция ГИП остается нормальной или лишь слегка нарушается) [28, 29]; б) нарушением чувствительности  $\beta$ -клеток к ГПП-1, при том, что его эффективность, как минимум, частично сохраняется [30]; в) полным отсутствием эффекта ГИП во второй фазе секреции инсулина, несмотря на наличие ответа в первой фазе [31]. Отсутствие влияния ГИП на секрецию инсулина может объясняться относительной недостаточностью вследствие снижения чувствительности к ГИП. Таким образом, повышение концентрации циркулирующего ГИП также является возможностью для терапевтического вмешательства.

Эти и другие исследования показывают, что и ГИП, и ГПП-1 играют значительную роль в механизмах регуляции секреции инсулина и глюкагона. Таким образом, наличие такого компонента в патогенезе СД 2, как «разрегуляция» секреции инсулина и глюкагона, отчетливо проявляется снижением инкреторного эффекта, который может быть восстановлен применением новых классов лекарственных препаратов, появившихся недавно – аналогов ГПП-1 или ингибиторов ДПП-IV.

Инкретины и, в частности, ГПП-1 после высвобождения довольно быстро (период полураспада около 2-х минут) рас-

щепляются ферментом ДПП-4 (сериновая пептидаза из группы пролилгиполизингипептидаз), которая широко представлена в тканях организма (кишечник, почки, гепатоциты, эндотелий сосудов) в мембрано-связанной форме и в плазме крови – в растворимой форме. ДПП-4 отщепляет N-терминальный дипептид от ГПП-1 [7–36], превращая его в 4,6 N-терминально укороченный пептид ГПП-1 [9–36], не обладающий инсулинотропной активностью.

Подобным образом ДПП-IV деградирует и ГИП [1–42], превращая его в N-терминально укороченную форму ГИП [3–42]. Исследования *in vivo* показали, что ДПП-4 превращает более половины введенного ГПП-1 и ГИП в их расщепленные метаболиты приблизительно за 2 минуты после введения.

Ингибирование фермента ДПП-4 предотвращает быстрое разрушение инкреторных гормонов (инкреторов) ГПП-4 и ГИП до их биологически неактивных укороченных форм, увеличивая период циркуляции биологически активных форм ГПП-1 и ГИП, которые оказывают свое биологическое действие на  $\beta$ -клетки, стимулируя синтез и высвобождение инсулина.

Таким образом, ингибиторы ДПП-IV снижают скорость деградации инкретивов в организме и создают повышенные их концентрации, включая биологически активные или интактные формы гормонов, оказывая при этом комбинированный эффект действия как ГПП-1, так и ГИП.

К настоящему времени уже получены убедительные данные о сахароснижающем эффекте инкретивов при применении их в качестве монотерапии или в комплексной терапии СД 2. К группе инкретивов относят две подгруппы (собственно инкретины – их аналоги и агонисты, и ингибиторы дипептидилпептидазы IV) лекарственных препаратов, отличающихся по механизму сахароснижающего действия.

Препараты, влияющие на инкретины – аналоги ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа – являются новым классом препаратов, восстанавливающих нормальную функцию механизмов, регулирующих секрецию инсулина и глюкагона, или препаратами, непосредственно влияющими на «разрегуляцию» секреции этих гормонов и восстановление нормальной секреции инсулина в ответ на естественные стимуляторы его секреции, к которым, в первую очередь, относятся углеводистая и другая пища, поступающая в кишечник. Именно поэтому применение этих препаратов можно отнести к патогенетической терапии СД 2.

Учитывая существующие отличия в механизмах действия ГПП-1 и ГИП, необходимо отметить, что препараты группы инкретин-миметиков воздействуют только через эффекты ГПП-1, достигая его высоких «фармакологических» концентраций в плазме, а ингибиторы ДПП-IV, являясь инкретин-активаторами, воздействуют на оба инкретина – и ГПП-1, и ГИП, поддерживая их «физиологические» концентрации в течение суток, таким образом воздействуя не только в постпрандиальный период, но и в периоде натощак. Кроме того, препараты группы инкретин-миметиков применяются в виде подкожных инъекций, а ингибиторы ДПП-IV – в виде пероральных препаратов.

Ингибиторы ДПП-IV прошли клинические испытания и утверждены в США и странах Европейского союза для широкого клинического применения в терапии СД 2. Первым препаратом этого нового класса является ситаглиптин (янувия). В рекомендациях по алгоритму терапии СД 2, представленных ADA и EASD [12], пока не было обозначено место и время применения инкретивов в комплексной терапии СД 2, однако в ноябре 2007 г. в изданном обновлении консенсусного алгоритма ADA и EASD ингибитор ДПП-4 ситаглиптин был включен в список рекомендуемых препаратов для лечения СД 2.

Фармакокинетика и фармакодинамика ситаглиптина (янувия) при однократном приеме препарата *per os* в дозе

1,5–600 мг была изучена у практически здоровых лиц в двух рандомизированных, двойных слепых и плацебо-контролируемых исследованиях [13]. В других исследованиях также у практически здоровых лиц [14] и у лиц, страдающих ожирением [15] были изучены фармакокинетические и фармакодинамические свойства многократного приема ситаглиптина. При этом уровень интактного ГПП-1 увеличился в 2,7 раза, а содержание глюкозы в период проведения перорального глюкозо-толерантного теста снизилось на 35%.

Позднее [16] было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое и перекрестное исследование по изучению эффективности ситаглиптина в дозе 25 и 200 мг у 58 больных СД 2 на секрецию инкретивов и инсулина, находящихся на диетотерапии. Установлено, что на фоне однократного перорального приема ситаглиптина увеличивалось почти в два раза (статистически достоверно  $p < 0,001$ ) содержание ГПП-1 и ГИП в плазме крови при одновременном статистически достоверном ( $p < 0,001$ ) повышении уровня ИРИ и С-пептида, а также снижении глюкагона в плазме крови.

Важным для определения наиболее эффективной дозы ситаглиптина было 12-недельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведенные G. Herman и соавт. [17]. При этом 552 больных СД 2 в возрасте 30–74 лет были рандомизированы на 5 групп: плацебо – 111 больных; ситаглиптин по 25 мг 1 раз в день – 111 больных; ситаглиптин по 50 мг 1 раз в день – 112 больных; ситаглиптин по 100 мг 1 раз в день – 110 больных и ситаглиптин по 50 мг 2 раза в день – 111 больных. Во всех группах больных было отмечено статистически достоверное снижение концентрации  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ ). В группе больных, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в день, через 3 мес. терапии уровень гликогемоглобина в крови снизился на 0,8%. Следует указать, что наибольшее снижение уровня  $HbA_{1c}$  в крови было отмечено у больных с исходно более высоким содержанием  $HbA_{1c}$ . Так, у больных с исходным значением  $HbA_{1c} < 7\%$  на фоне терапии ситаглиптином отмечено его снижение на 0,3%, тогда как у больных с исходным уровнем  $HbA_{1c} \geq 8,5\%$  отмечено уменьшение его концентрации на 1,3%.

В другом исследовании была изучена эффективность и безопасность монотерапии ситаглиптином по сравнению с плацебо и глипизидом [18]. При этом 743 больных, страдающих СД 2 и находящихся на диетотерапии в сочетании с физическими нагрузками были разделены на 6 групп: плацебо – 125 больных; ситаглиптин по 5 мг 2 раза в день – 125 больных; ситаглиптин по 12,5 мг 2 раза в день – 123 больных; ситаглиптин в дозе 25 мг 2 раза в день – 124 и остальные больные получали глипизид по 5 мг (с титрацией дозы до 20 мг) 1 раз в день. У больных, получавших ситаглиптин по 50 мг 2 раза в день, содержание  $HbA_{1c}$  статистически достоверно снизилось на 0,77%, а у больных, получавших глипизид, – на 1% по сравнению с исходным уровнем. Однако у больных на фоне приема глипизида отмечена прибавка массы тела на 1,1 кг и у 17% больных были зафиксированы гипогликемические состояния, тогда как у больных, получавших ситаглиптин, их наличие было установлено у 4% больных, а в группе больных, получавших плацебо – у 2%.

Применение ситаглиптина в однократной дозе 100 и 200 мг у 741 больного в течение 6 мес. (рандомизированное, двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование) показало высокую эффективность обеих доз препарата. На фоне приема ситаглиптина в дозе 100 мг отмечено снижение  $HbA_{1c}$  на 0,79%, а на дозе 200 мг – 0,94%. Наибольшее снижение  $HbA_{1c}$  на 1,6% было отмечено у больных с высоким (более 9%) исходным уровнем  $HbA_{1c}$  в крови [19]. Масса тела не изменилась у больных, получавших терапию ситаглиптином, тогда как у больных в группе плацебо масса тела увеличилась на 1,1 кг.



Рис. 4. Частота гипогликемии на фоне приема глилизид + метформин и янувия + метформин

Помимо монотерапии ситаглиптин применялся у больных СД 2, получавших лечение метформином [20]. Дополнительное назначение ситаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день к терапии метформином сопровождалось статистически достоверным снижением гликемии в плазме крови по сравнению с группой больных, получавших метформин и плацебо. Рандомизированное, двойное слепое исследование по применению ситаглиптина 100 мг 1 раз в день и глилизид 5 мг 1 раз в день (с титрацией дозы до 20 мг в день) у 1172 больных СД 2, получавших лечение метформином в дозе более 1500 мг в день, показало, что у 63% больных, получавших дополнительно ситаглиптин содержание  $HbA_{1c}$  было <7% в конце 52 недели лечения, тогда как такие же показатели компенсации в

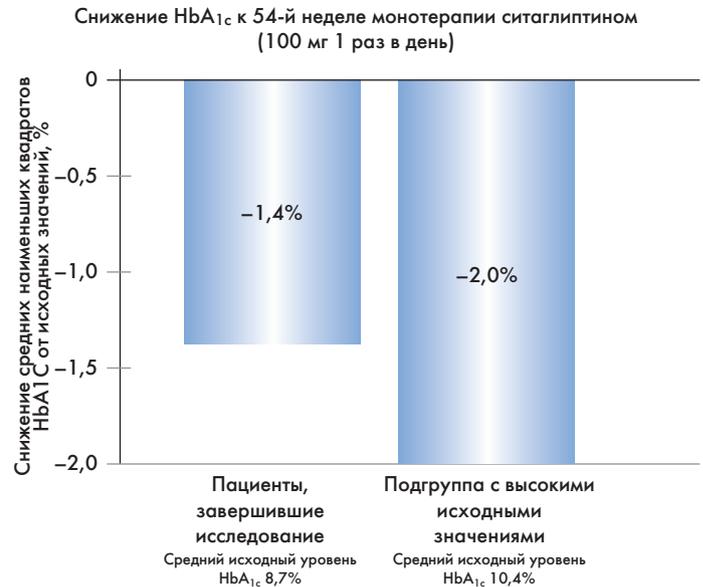


Рис. 6. Эффективность монотерапии ситаглиптином у пациентов с СД 2

группе больных, получавших дополнительно к метформину глилизид, были зафиксированы лишь у 59%. В другом исследовании [26] со схожим дизайном частота развития гипогликемии у больных, получавших дополнительно ситаглиптин, была в 6 раз меньше, чем у больных, получавших дополнительно препарат сульфонилмочевины (рис. 4).

Долгосрочная эффективность препарата при назначении в виде стартовой монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг в сутки или монотерапии метформином в дозах 1000 мг и 2000 мг или терапии комбинацией этих препаратов исследовалась в 54-недельном рандомизированном, двойном слепом исследовании в параллельных группах у 748 пациентов с СД 2 с неадекватным контролем гликемии ( $HbA_{1c}$  от 7,5 до 11%), предварительно получавших лечение диетой и физической нагрузкой [25]. В популяции пациентов, завершивших исследование, были получены следующие средние значения снижения  $HbA_{1c}$ : -1,4% (СИТА100); -1,2% (МФ1000); -1,6% (МФ2000); -1,7% (СИТА100 + МФ1000); -1,9% (СИТА100 + МФ2000). Более значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  было выявлено у лиц с более высоким исходным уровнем этого показателя (рис. 5). Целевых показателей лечения  $HbA_{1c}$ <7% достигли от 35% (МФ1000) до 77% (СИТА100 + МФ2000) завершивших исследование пациентов.

Следует отметить, что ситаглиптин (янувия) оказывает более выраженное действие у больных с исходно высокими показателями гликогемоглобина, что представлено на рис. 6.

В заключение следует указать, что инкретины – ГПП-1, ГИП и, возможно, другие гормоны участвуют в регуляции секреции инсулина и глюкагона эндокринными клетками островка поджелудочной железы, оказывая основное влияние в поддержании гомеостаза обмена глюкозы в организме. Важной особенностью эффектов инкретинов на секрецию гормонов островка поджелудочной железы является их глюкозозависимость, что значительно снижает риск развития гипогликемии в ответ на их воздействие, и оказывая при этом значительное влияние на улучшение состояния углеводного обмена у больных диабетом. ГПП-1 и ГИП увеличивают глюкозозависимую секрецию инсулина, ГПП-1 также уменьшает глюкозозависимую секрецию глюкагона, улучшая контроль гликемии и не повышая риск гипогликемии.

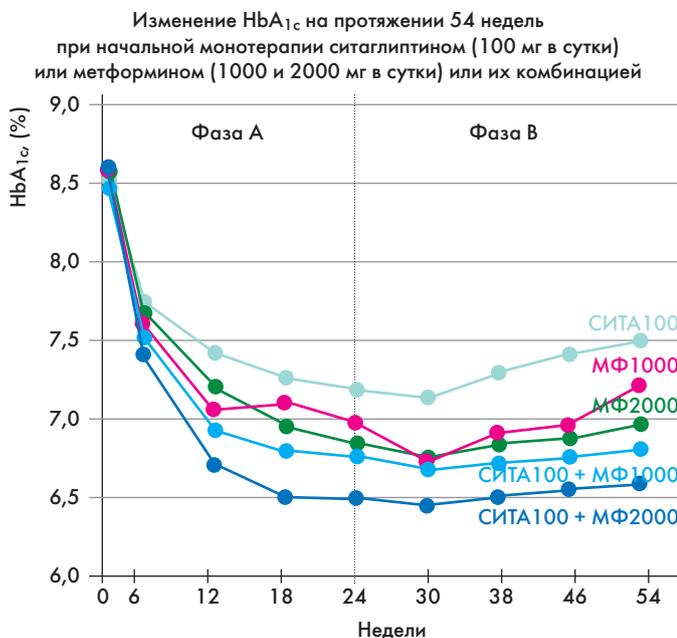


Рис. 5. Уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД 2, получавших стартовую терапию ситаглиптином или метформином или комбинацией препаратов, к 54 неделе исследования

Нарушение секреции инкретинов (снижение их секреции в ответ на прием пищи) при СД 2 ответственно за процессы «разрегуляции» секреции инсулина, что является важным фактором в патогенезе сахарного диабета, способствуя недостаточности секреции инсулина и ухудшению обмена глюкозы в организме.

Ингибиторы ДПП-4 и, в частности, ситаглиптин, являются новым классом препаратов, применяемых для лечения СД 2. Ситаглиптин (янувия) проявляет свою высокую эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

Таким образом, янувия является первым препаратом нового класса ингибиторов ДПП-4, обладает высокой эффективностью, которая сравнима с эффектом препаратов сульфонилмочевины, применяемых для терапии СД 2. Прием янувии

хорошо переносится больными, а частота развития гипогликемии идентична той, которая встречается у больных, получавших плацебо. Влияние янувии на снижение апоптоза  $\beta$ -клеток и их неогенез сопровождается увеличением количества  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, что может замедлить или даже остановить прогрессирование СД 2 и его поздних осложнений.

С учетом патогенетического воздействия ситаглиптина (Янувии) на процессы восстановления нарушенной секреции инсулина и глюкозагона, его применение, вероятно всего, может быть показано для начальной терапии СД 2 как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, а также для добавления к метформину у больных, не достигших адекватного контроля гликемии. Интересным было бы также использование янувии на стадии предиабета для профилактики СД 2.

## Литература

1. Diabetes Control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus // Arch Ophthalmol – 1995 – Vol. 113 – P. 36–51.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
4. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication- Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva: WHO, 1999.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care – 2007 – Vol. 30 – Suppl. 1, S1–S-103.
6. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes // Diabet Med – 1999 – Vol. 16 – P. 716–730.
7. American Association of clinical endocrinologist. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update // Endocr Pract – 2002 – Vol. 8 – Suppl. 1 – P. 40–82.
8. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // Can J Diabetes – 2003 – Vol. 27 – Suppl.2 – P. S1–S152.
9. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetologia – 2006 – Vol. 49 – P. 1711–1721.
10. Drucker D.J.: The biology of incretin hormones. // Cell Metab. - 2006. – vol. 3. – P.153-165.
11. Deacon C. F, Carr R. D, Holst J. J. DPP-4 inhibitor therapy: new directions in the treatment of type 2 diabetes. // Frontiers in Bioscience. – 2008. – vol. 13. – P. 1780–1794.
12. Nauck M.A, M.M. Heimesaat, C. Orskov, J.J. Holst, R. Ebert & W. Creutzfeldt. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitor polypeptide in patients with type-2 diabetes. // J Clin Invest. – 1993. – vol. 91. – P. 301–307.
13. Vilsboll T, T. Krarup, S. Madsbad & J.J. Holst. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. // Regul Pept. – 2003. – vol. 114. – P. 115–121.
14. Nauck M, F. Stockmann, R. Ebert & W. Creutzfeldt: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. // Diabetologia 29, 46-52 (1986).
15. Toft-Nielsen M.B, M.B. Damholt, S. Madsbad, L.M. Hilsted, T.E.Hughes, B.K. Michelsen & J.J. Holst: Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. // J Clin Endocrinol Metab 86, 3717-3723 (2001).
16. Vilsboll T, T. Krarup, C.F. Deacon, S. Madsbad & J.J. Holst: Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. // Diabetes 50, 609-613 (2001).
17. Kjemis L.L, J.J. Holst, A. Volund & S. Madsbad: The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. // Diabetes 52, 380-386 (2003).
18. Vilsboll T, F.K. Knop, T. Krarup, A. Johansen, S. Madsbad, S. Larsen, T. Hansen, O. Pedersen & J.J. Holst: The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. // J Clin Endocrinol Metab 88, 4897-4903 (2003).
19. Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K. et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomised, double-blind, placebo controlled studies with single oral doses // Clin Pharmacol Ther – 2005 – Vol. 78 – P. 675–688.
20. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y.Y. et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers // Clin Ther – 2006 – Vol. 28 – P. 55–72.
21. Herman G.A., Bergman A., Liu F. et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects // J Clin Pharmacol – 2006 – Vol. 46 – P. 876-886
22. 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 following an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes // J Clin Endocrinol Metab – 2006 – Vol. 91 – P. 4612–4619.
23. Herman G., Hanefeld M., Wu M. et al., Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor on glycaemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes // Diabetes – 2005 – Vol.54 – Suppl. 1 – A134 – P. 541.
24. Scott R. Herman G., Zhao P. et al., Twelve week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor in the treatment of type 2 diabetes // Diabetes – 2005 – Vol. 54 – Suppl. 1 – A10, 41-OR.
25. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al., Sitagliptin study 021 group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care – 2006 – Vol. 29 – P. 2632–2637.
26. Brazg R., Thomas K., Zhao P. et al., Effect of adding MK-0431 to ongoing metformin therapy in type 2 diabetic patients who have inadequate glycaemic control on metformin // Diabetes – 2005 – Vol. 54 – Suppl. 1 – P.A3 – 11-OR.
28. Williams-Herman D, Johnson J, Lunceford J. Initial combination therapy with sitagliptin and metformin provides effective and durable glycaemic control over 1 year in patients with type 2 diabetes: a pivotal phase III clinical trial. // Poster presented at: the American Diabetes Association 67th Annual Scientific Sessions; June 22–26, 2007; Chicago, Illinois, USA.
27. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al, for the O24 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 9, 194-205 (2007)