

Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты

Корбут А.И., Климонтов В.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) – новые классы сахароснижающих препаратов с многочисленными плейотропными эффектами. В обзоре суммированы данные о влиянии аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на структурные и функциональные изменения в почках при сахарном диабете (СД). Растущий объем данных указывает на то, что почка является одним из локусов реализации эффекта и деградации ГПП-1. Выраженность эффектов ГПП-1 в почках при СД может быть снижена вследствие уменьшения экспрессии рецепторов ГПП-1 и/или усиления деградации гормона. В экспериментальных моделях диабетической нефропатии, а также поражений почек недиабетического генеза, аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 замедляют развитие фиброза почек и препятствуют снижению функции почек. Механизмы протективного действия включают уменьшение гипергликемии, увеличение экскреции натрия, подавление воспалительных и фиброгенных сигнальных путей, окислительного стресса и апоптоза в почках. В клинических исследованиях продемонстрировано снижение экскреции альбумина с мочой на фоне лечения аналогами ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 у больных СД 2 типа. Долгосрочное влияние данных препаратов на функцию почек при СД заслуживает дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая нефропатия; глюкагоноподобный пептид-1; дипептидилпептидаза 4 типа; терапия, основанная на инкретинах

Incretin-based therapy: renal effects

Korbut A.I., Klimontov V.V.

AFFILIATION

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, 630060, Timakov Str., 2, Novosibirsk, Russia

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogues and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are new classes of hypoglycemic agents with numerous pleiotropic effects. The review summarises data about the influence of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors on structural and functional changes in diabetic kidneys. Growing evidence indicates that the kidney is one of the loci of the effects and degradation of GLP-1. The potency of the effects of GLP-1 in diabetic kidneys can be reduced by decrease in GLP-1 receptor expression or enhancement of GLP-1 degradation. In experimental models of diabetic nephropathy and non-diabetic renal injury, GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors slow the development of kidney fibrosis and prevent the decline of kidney function. The mechanisms of protective effect include hyperglycaemia reduction, enhancement of sodium excretion, suppression of inflammatory and fibrogenic signalling pathways, reduction of oxidative stress and apoptosis in the kidneys. In clinical studies, the urinary albumin excretion reduction rate while using the GLP-1 analogue and DPP-4 inhibitor treatment was demonstrated in patients with type 2 diabetes. Long-term impact of these agents on renal function in diabetes needs further investigations.

Keywords: diabetes; diabetic nephropathy; glucagon-like peptide-1; dipeptidyl peptidase-4; incretin-based therapy

DOI: 10.14341/DM7727

Терапия, основанная на модификации эффекта инкретиновых гормонов, – сравнительно новое направление в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2). Аналоги глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) обладают широким спектром фармакологического действия, включающего гликемические и негликемические эффекты. В последние годы большой интерес вызывает способность препаратов данных классов влиять на развитие осложнений СД. В настоящем обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению эффектов агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на структурно-функциональные изменения в почках при СД. Поиск

источников проведен в базах данных Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, ClinicalTrials.gov, а также в электронных базах материалов конгрессов Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Представлены результаты оригинальных исследований и мета-анализов, опубликованных на русском и английском языках, преимущественно в период 2011–2015 гг.

Почка как орган-мишень и место деградации инкретиновых гормонов

Наиболее изученный представитель инкретиновых гормонов – ГПП-1 секретируется L-клетками слизистой

оболочки кишечника, содержание которых максимально в дистальной части толстой и подвздошной кишки. Ген рецептора ГПП-1 (*GLP1R*) экспрессируется во многих органах, в том числе в почках. У мышей *Akita* (модель СД 1 типа) рецептор ГПП-1 обнаружен с помощью гибридизации *in situ* в гломерулярных капиллярах и в стенке почечных сосудов [1]. У мышей с мутацией *db/db* (модель ожирения и СД2) экспрессия *GLP1R* выявлена в стенках приносящих и выносящих артериол клубочков, а также почечной артерии, при этом не обнаружено различий в уровне экспрессии между мышами *db/db* и контролем (гетерозиготы *db/m*) [2]. У крыс линии *Wistar* экспрессия *GLP1R* зафиксирована в проксимальных почечных канальцах и в клубочках [3]. Локализация рецепторов ГПП-1 в стенке сосудов почек (в частности, *vas afferens*) подтверждена в условиях *in vivo* с помощью автордиографии [4]. При иммуногистохимическом исследовании почек макаков и почек людей, не страдающих СД, экспрессия рецептора ГПП-1 обнаружена в гладких миоцитах приносящих артериол клубочков, междольковых и дугообразных артерий [5].

Эксперименты с микропункциями нефронов почки крысы показали увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на уровне одного клубочка (на 33–50%), увеличение объемного потока мочи (до 6 раз) и уменьшение канальцевой реабсорбции (на 20–40%) на фоне введения синтетического аналога ГПП-1 эксенатида [6]. Введение крысам ГПП-1 приводило к увеличению почечного кровотока и скорости мочеобразования. Увеличения активности ренина плазмы в ответ на введение ГПП-1 не зафиксировано [4]. Введение эксендина-4 (аналог ГПП-1, выделенный из слюны ящерицы *Gila monster*) крысам *Wistar* вызывало увеличение СКФ и снижение канальцевой реабсорбции натрия (на 19%), что сопровождалось выделением эквивалентного количества воды [7]. Показано, что натрийуретический эффект ГПП-1 связан с ингибированием активности Na^+/H^+ -антипортера 3 типа (NHE-3) в клетках проксимальных канальцев [8, 9]. Подавление активности NHE-3 сопровождается усилением натрийуреза и снижением внутриклеточного pH в эпителии [9]. Ингибирование активности NHE-3 в проксимальных канальцах под влиянием ГПП-1 может осуществляться без изменения уровня экспрессии, за счет фосфорилирования данного белка по S552 и S605 [3]. Инфузия эксендина-9 – антагониста рецепторов ГПП-1 приводила к снижению СКФ, скорости мочеобразования и экскреции натрия у крыс. При этом эксендин-9 уменьшал содержание в корковом веществе почек NHE-3, фосфорилированного по S552 [10].

Введение эксендина-4 мышам дикого типа также сопровождалось увеличением диуреза и минутной экскреции натрия. Аналогичные эффекты наблюдались при введении ингибитора ДПП-4 алоглиптина. У мышей, «дефицитных» по гену рецептора ГПП-1, натрийуретический эффект эксендина-4 исчезал, а эффект алоглиптина сохранялся. У мышей дикого типа, в отличие от мышей, «дефицитных» по гену рецептора ГПП-1, в группе эксендина-4, в сравнении с плацебо и алоглиптином, наблю-

Таблица 1

Основные эффекты ГПП-1 в почках		
Отдел нефрона	Эффект	Источник
Клубочки	Увеличение почечного кровотока*	[4, 6, 10]
	Увеличение СКФ*	[10]
	Уменьшение гиперfiltrации#	[12]
Канальцы	Повышение экскреции натрия	[3, 7–13]
	Повышение диуреза*	[7, 11]
	Снижение реабсорбции бикарбоната*	[3]
	Снижение внутриклеточного pH*	[9]

* по экспериментальным данным; # у мужчин с ожирением

дался больший уровень NHE-3, фосфорилированного по S552 и S605 [11].

В нескольких работах изучены эффекты ГПП-1 на функции почек у здоровых людей. Внутривенная инфузия ГПП-1 добровольцам сопровождалась дозозависимым повышением мочевой экскреции натрия [12, 13]. Кроме того, у мужчин с ожирением ГПП-1 уменьшал выделение H^+ и гиперfiltrацию [12]. Почечный кровоток и СКФ во время инфузии ГПП-1 не менялись, концентрация ангиотензина II снизилась на 19%, а уровни ренина и альдостерона остались неизменными [13]. В одном исследовании не выявлено изменений почечного кровотока, СКФ и экскреции натрия у здоровых добровольцев под влиянием инфузии ГПП-1 [14].

Почечные эффекты ГПП-1 суммированы в табл. 1. Заметим, что далеко не все эффекты, выявленные у грызунов, описаны у человека.

Глюкозозависимый интестинальный полипептид (ГИП) синтезируется К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Эффекты ГИП обусловлены его взаимодействием с рецепторами, находящимися в поджелудочной железе, жировой ткани, костях, головном мозге. Влияние ГИП на почки мало изучено. Экспрессия гена рецептора ГИП в почках крысы не определяется [15]. Вместе с тем, у трансгенных мышей с СД с инактивирующей мутацией рецептора ГИП (*GIPR^{dn}*) наблюдали морфологические изменения в почках, характерные для диабетической нефропатии (ДН) [16, 17].

Инактивация обоих инкретиновых гормонов осуществляется ДПП-4. Субстратом ДПП-4 являются также некоторые хемокины, нейропептиды и пептидные гормоны. Молекула ДПП-4 существует в двух формах: мембрано-связанной и растворимой. Растворимая форма циркулирует в плазме крови, образуясь из мембрано-связанной формы. Сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 обусловлен воздействием на растворимую форму фермента. Мембрано-связанная форма экспрессируется на поверхности многих клеток, в т.ч. клеток канальцевого эпителия почек, эндотелия и Т-лимфоцитов. Воздействие на эту форму ДПП-4 обеспечивает плейотропные эффекты инкретиномиметиков [18]. В физиологических условиях период полужизни ГПП-1 в плазме крови составляет около одной минуты. Лекарственные препараты – ингибиторы ДПП-4 увеличивают период полужизни ГПП-1 до 5 минут [19].

Синтез ДПП-4 осуществляется в различных структурах почки. У крыс ДПП-4 экспрессируется в стенке прегломерулярных сосудов [20], клубочковых капилляров [20, 21] и в эпителии проксимальных канальцев [21]. В почках мышей, гетерозиготных по *db/m*, экспрессию ДПП-4 наблюдали в почечных клубочках, а именно в подоцитах, в щеточной кайме эпителиа проксимальных канальцев и в эпителии нисходящего сегмента петли Генле. Различий в уровне экспрессии ДПП-4 в клубочках между мышами с СД2 (*db/db*) и контролем (*db/m*) не найдено. Вместе с тем, при исследовании биоптатов почек пациентов с ДН обнаружено повышение экспрессии ДПП-4 в почечных клубочках [2]. Имеются данные, что гипергликемия может изменять экспрессию и/или активность ДПП-4 в почках. В эндотелиальных гломерулярных клетках человека экспрессия гена ДПП-4 и активность фермента повышались при культивировании в среде с концентрацией глюкозы 22 ммоль/л. При уровне глюкозы 11 ммоль/л экспрессия гена ДПП-4 не менялась, но наблюдалось увеличение активности фермента [22]. Эффекты модуляции активности ДПП-4 в почках могут быть опосредованы не только через ГПП-1, но и через другие субстраты фермента. В частности, пролиферация мезангиоцитов в условиях ингибирования ДПП-4 может быть связана с повышением уровня нейропептида NPY_{1-36} и пептида PYY_{1-36} [20].

Накапливаются данные о роли почек в процессе выведения и деградации инкретинов. В норме почки экскретируют более 40% нативного ГПП-1 и 60% его первичного метаболита 9–36 [14]. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) недиабетического генеза, находящихся на гемодиализе, наблюдается повышение уровня ГПП-1 и ГИП в крови и снижение скорости метаболического клиренса этих гормонов [23]. Период полувыведения метаболитов ГПП-1 9–36 и ГИП 3–42 у больных с почечной недостаточностью увеличен [24].

Таким образом, почка является органом-мишенью и локусом деградации ГПП-1. Физиологические эффекты ГПП-1 в почках у человека и их изменения при СД нуждаются в дальнейших исследованиях.

Влияние аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на развитие патологии почек в экспериментальных моделях

Агонисты ГПП-1

Эксенатид. Нефропротективные свойства эксенатида показаны в модели СД2 на линии мышей *db/db*. У животных, получавших эксенатид с 8-й по 16-ю недели жизни, в сравнении с группой плацебо наблюдались меньшие значения клиренса креатинина и экскреции альбумина с мочой (ЭАМ), при гистологическом исследовании почек у них обнаружено замедление развития гломерулосклероза, судя по отношению объема мезангиума к объему клубочка и содержанию коллагена IV типа и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). При этом достоверных различий в уровне гликемии между группами эксенатида и плацебо не на-

блюдалось [25]. Введение эксендина-4 в течение 12 недель уменьшало уровень артериального давления (АД) и степень задержки натрия у мышей линии *db/db*, находящихся на высокосолевого диете [26].

У крыс *Sprague-Dawley* со стрептозотоциновым СД (модель СД 1 типа у человека) эксендин-4 замедлял рост ЭАМ и уменьшал выраженность гиперфилтрации, гломерулярной гипертрофии и экспансии мезангия клубочков. Введение эксендина-4 препятствовало активации синтеза молекул адгезии ICAM-1 и TGF $\beta 1$, уменьшало окислительный стресс и число макрофагов в почках [27]. В данной модели СД эксенатид уменьшал уровень экспрессии фибронектина и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в клубочках. В группе эксенатида, в сравнении с плацебо, наблюдался меньший уровень протеинурии и менее выраженные гистологические изменения в почечной ткани [28]. Уменьшение ЭАМ на фоне введения эксендина-4 у крыс со стрептозотоциновым СД сопровождалось ингибированием окислительного стресса, реакций гликирования, экспрессии ICAM-1 и MCP-1 в почках [29].

Эксендин-4 показал нефропротективные свойства и в модели ишемии-реперфузии почек: введение эксендина-4 замедляло рост креатинина крови и уменьшало интенсивность апоптоза и повреждения почечной ткани [30, 31]. Эксендин-4 ослаблял нарушение функции почек в моделях никотинового повреждения почек и при изнурительных физических нагрузках [32]. В условиях *in vitro* эксендин-4 подавлял пролиферацию мезангиоцитов, индуцированную избытком глюкозы [33, 34]. При этом снижалась секреция фибронектина и экспрессия TGF $\beta 1$ и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [33]. Таким образом, нефропротективный эффект эксендина-4 и его синтетического аналога эксенатида может быть реализован вне сахароснижающего действия этих веществ.

Лираглутид. Применение лираглутида у мышей линии *KK/Ta-Akita* (модель СД2 и ДН) уменьшало развитие экспансии мезангия клубочков, снижало выраженность окислительного стресса в почках и замедляло рост ЭАМ [1]. Антиальбуминурический и антиоксидантный эффекты препарата, не связанные с сахароснижающим действием, продемонстрированы у крыс со стрептозотоциновым СД [35]. В данной модели СД лираглутид препятствовал снижению функции почек. На фоне введения лираглутида уменьшалась экспрессия NF- κ B, TNF α , INF γ , IL-6, MCP-1 и увеличивалась экспрессия активной формы эндотелиальной NO-синтазы в почках [36].

Показан протективный эффект лираглутида в условиях глюкозотоксичности в культуре иммортализованных клеток почек человека НК-2. При инкубации в среде с повышенным содержанием глюкозы (40 мМ) клетки культуры претерпевали видимые морфологические изменения (конденсация хроматина, фрагментация ядра, накопление гликогена и др.) через 48 часов. Через 72 часа наблюдалась повышенная экспрессия маркеров аутофагии: LC3-II и Beclin1. Под воздействием лираглутида наблюдалось дозозависимое снижение экспрессии

LC3-II и Becl1n1. У крыс *Sprague-Dawley* со стрептозотоциновым СД лираглутид уменьшал экспрессию LC3-II в почечной ткани, препятствовал развитию гипертрофии клубочков и вакуольной дегенерации канальцев и замедлял темпы увеличения креатинемии [37].

Представленные данные позволяют рассматривать аналоги ГПП-1 как препараты, потенциально способные замедлять темп развития диабетического поражения почек.

Ингибиторы ДПП-4

По экспериментальным данным, низкая активность ДПП-4 может тормозить развитие ДН. При стрептозотоциновом СД у мышей с «дефицитом» гена ДПП-4 (*F344/DuCr1/Cr1j*) зафиксирован меньший уровень альбуминурии и менее выраженные гистологические признаки нефропатии, в сравнении с мышами дикого типа. Содержание поздних продуктов гликирования, выраженность окислительного стресса и экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в почечной ткани также были ниже у мышей с «дефицитом» ДПП-4 [38].

В ряде исследований изучен эффект ингибиторов ДПП-4 на развитие ДН и поражений почек другого генеза.

Ситаглиптин. У крыс линии *ZDF* (модель ожирения и СД2), получавших в течение 6 недель ситаглиптин, в сравнении с группой плацебо на фоне улучшения показателей гликемии и липидного обмена зафиксирован меньший уровень мочевины в крови и малонового диальдегида в тканях почек, снижение проявлений гломерулосклероза, гломерулярной атрофии и гиалиноза сосудистого полюса клубочка, уменьшение степени интерстициального фиброза, тубулярной атрофии и гиалиноза артериол [39]. Торможение развития атрофии клубочков и интерстициального фиброза на фоне ситаглиптина в данной модели ДН сопровождалось снижением синтеза TNF α , IL-1 β и торможением апоптоза клеток почек [40].

Ситаглиптин уменьшал выраженность окислительного стресса и нарушения функции почек у крыс со стрептозотоциновым СД, перенесших ишемию-реперфузию почек [41], а также у крыс с ишемией-реперфузией без СД [42, 43]. Нефропротективный эффект ситаглиптина в модели ишемии-реперфузии включал ингибирование воспаления в виде снижения экспрессии генов TNF α , TGF β 1, MMP-9, NF- κ B, ICAM-1 и уменьшения макрофагальной инфильтрации почек [31]. Показаны противовоспалительные, антиоксидантные, антиапоптотические свойства ситаглиптина в модели почечного повреждения при субтотальной нефрэктомии [44].

Применение ситаглиптина у крыс линии *SRH* со спонтанной артериальной гипертензией (АГ) приводило к улучшению эндотелий-зависимой релаксации почечных артерий, восстановлению почечного кровотока, снижению систолического АД [45]. В модели L-NAME-индуцированной (L-NAME – N, ω -нитро-L-аргинина метиловый эфир) гипертензивной нефропатии у крыс ситаглиптин увеличивал содержание eNO-синтазы в по-

чечной ткани [46]. Вместе с тем, ситаглиптин усиливал вазоконстриктивное действие ангиотензина II на почечные сосуды в экспериментах на крысах линий *Lean-ZSF1* и *Obes-ZSF1* со спонтанной АГ [47]. В эксперименте на изолированной почке крыс линии *SRH*, предрасположенных к АГ, описано усиление реноваскулярного эффекта ангиотензина II под воздействием ситаглиптина; данный эффект был связан с ингибированием деградации нейропептида Y в симпатических нервах почек [48].

Вилдаглиптин. Длительный (15 недель) прием вилдаглиптина приводил к торможению развития гломерулосклероза в модели СД2 у крыс линии *ZDF* [49]. У крыс линии *Wistar* со стрептозотоциновым СД, перенесших правостороннюю нефрэктомия, наблюдались более низкие значения ЭАМ, меньшая степень мезангиальной экспансии и более высокие значения клиренса креатинина на фоне введения вилдаглиптина, по сравнению с животными, получавшими плацебо [50]. У крыс *Sprague-Dawley* со стрептозотоциновым СД, получавших вилдаглиптин, в сравнении с животными, получавшими плацебо, наблюдались большие значения клиренса креатинина и меньшие значения ЭАМ. Введение вилдаглиптина способствовало снижению содержания TGF- β 1 и тормозило развитие фиброза клубочков и интерстиция [51]. Аналог вилдаглиптина PKF275-055 в данной модели снижал экспрессию генов ICAM-1 и TNF α , активность NF- κ B; данные эффекты не зависели от изменений гликемии [52].

Протективные свойства вилдаглиптина показаны в моделях недиабетических нефропатий. В эксперименте с ишемией-реперфузией почек у крыс линии *Wistar-Han* вилдаглиптин уменьшал степень повреждения и апоптоз в почках [53]. Гипотензивное, диуретическое и натрийуретическое действие вилдаглиптина продемонстрировано в модели соль-чувствительных гипертензивных крыс *Dahl* [54]. В модели циклоспорин А-ассоциированной нефропатии вилдаглиптин продемонстрировал противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические эффекты [55].

Саксаглиптин. В модели стрептозотоцин-индуцированного СД у мышей с нокаутированным геном eNO-синтазы, получавших инсулин с целью контроля гликемии, саксаглиптин уменьшал выраженность гипертрофии почек, тубулоинтерстициального фиброза и макрофагальной инфильтрации [56]. В модели стрептозотоцинового СД у крыс показаны более выраженные нефропротективные свойства комбинации саксаглиптина и фенофибраты, в сравнении с лизиноприлом, в виде уменьшения выраженности интерстициального воспаления и тубулярной атрофии [57].

У крыс со спонтанной гипертензией, получавших саксаглиптин, выявлено увеличение высвобождения оксида азота NO в аорте, сосудах клубочков и уменьшение концентрации ICAM-1 по сравнению с животными, получавшими плацебо [58]. У соль-чувствительных крыс *Dahl* с АГ показан более выраженный нефропротективный эффект саксаглиптина (14 мг/кг/сутки) в сравнении с ситаглиптином (140 мг/кг/сутки) при отсутствии различий в уровне гликемии и систолического



Рис. 1. Потенциальные механизмы нефропротективного действия агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. ВКМ – внеклеточный матрикс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза.

АД между группами. В группе саксаглиптина наблюдались более выраженное ингибирование ДПП-4 в ткани почек (при одинаковом уровне ингибирования ДПП-4 в крови), снижение суточной ЭАМ и менее выраженные гистологические изменения клубочков [59].

Линаглиптин. Нефропротективные свойства линаглиптина показаны в модели ожирения и СД2. У мышей линии *db/db*, получавших линаглиптин в дозе 3 мг/кг в течение 12 недель, наблюдались меньшие значения отношения альбумин/креатинин мочи (АКМ) в сравнении с животными, которым вводили эналаприл или плацебо. Экспансия мезангия клубочков и тубулоинтерстициальный фиброз были менее выражены в группах линаглиптина и эналаприла [2]. Введение линаглиптина (10 мг/кг/сут в течение 8 недель) мышам *db/db* препятствовало развитию экспансии мезангия, утолщению клубочковой и канальцевой базальной мембраны и формированию подоцитопатии [60]. Нефропротективные эффекты линаглиптина в этих исследованиях реализовались на фоне очень высокого уровня глюкозы в крови и не зависели от изменений гликемии. В модели ожирения у крыс линии *ZO (Zucker obese)* линаглиптин способствовал снижению ЭАМ и препятствовал повреждению подоцитов [21].

Линаглиптин тормозил развитие фиброза почек в модели стрептозотоцинового СД у мышей линии *CD-1*. Несмотря на то, что между животными, получавшими линаглиптин и плацебо, не было достоверных различий по уровню глюкозы крови, снижению концентрации цистатина С в плазме, отношения АКМ, уменьшение вы-

раженности экспансии мезангия и фиброза интерстиция прямо зависели от продолжительности введения линаглиптина [61]. Защитный эффект линаглиптина, телмисартана и их комбинации на почки показан у мышей линии *C57BL/6J* с нокаутированным геном eNO-синтазы и стрептозотоциновым СД. У животных, получавших два лекарственных вещества, наблюдались более низкие значения ЭАМ. Выраженность гломерулосклероза была меньшей у мышей, получавших линаглиптин и комбинацию линаглиптина и телмисартана. В группах линаглиптина и комбинации препаратов наблюдались меньшие уровни малонового диальдегида в сравнении с группой телмисартана и плацебо [62]. Введение линаглиптина мышам со стрептозотоциновым СД препятствовало росту альбуминурии, развитию гипертрофии клубочков, экспансии мезангия и фиброза, уменьшало экспрессию фиброгенных медиаторов TGFβ1 и TGFβ2 и мезенхимальную трансформацию эндотелиальных клеток [63]. У крыс со стрептозотоциновым СД линаглиптин снижал ЭАМ, препятствовал развитию воспалительных реакций, окислительного стресса и накоплению поздних продуктов гликирования в почках [64].

Гемиглиптин. У мышей *db/db*, получавших гемиглиптин (100 мг/кг/сутки в течение 12 недель), в сравнении с группой плацебо наблюдались меньшие значения альбуминурии, ингибирование апоптоза подоцитов, уменьшение экспрессии рецепторов поздних продуктов гликирования и интегринзависимых киназ [65]. Нефропротективные свойства гемиглиптина продемонстрированы в модели почечного фиброза обструктивного генеза [66].

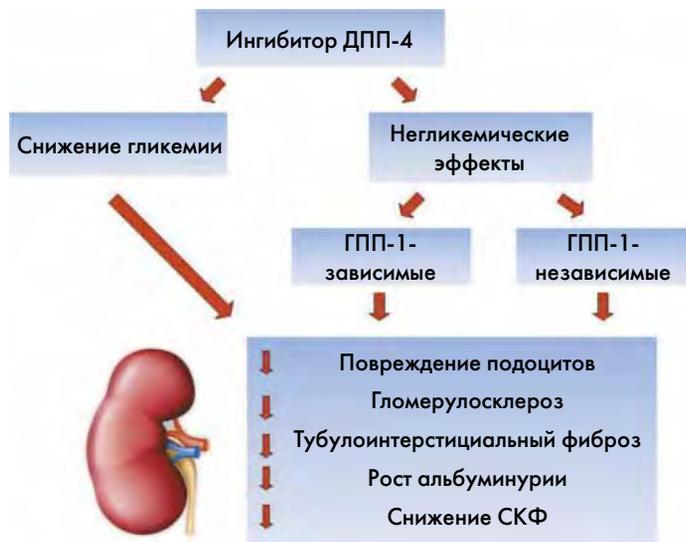


Рис. 2. Пути реализации нефропротективного действия ингибиторов ДПП-4.

Представленные данные свидетельствуют о сходных механизмах реализации протективного эффекта на почки агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 при ДН (рис. 1). Нефропротективное действие данных препаратов может быть вторичным по отношению к сахароснижающему эффекту. Однако во многих исследованиях показано отсутствие связи между изменениями гликемии и почечными эффектами агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. Кроме того, их защитное действие продемонстрировано и в моделях поражений почек недиабетического генеза. Следовательно, торможение развития ДН на фоне введения агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 можно рассматривать (по крайней мере, частично) как глюкозозависимый эффект. Влияние ингибиторов ДПП-4 при этом может быть опосредовано через усиление почечных эффектов ГПП-1 или других субстратов фермента (рис. 2).

Влияние аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на развитие патологии почек у больных СД

Агонисты ГПП-1

Эксенатид. Влияние эксенатида на динамику СКФ у больных СД2 оценивалось в 6 плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы, сравнивающих эффекты эксенатида в дозе 10 мкг 2 раза в день с плацебо (n=1821; 916 больных на эксенатиде), и в двух открытых РКИ, сравнивавших 2 режима введения препарата (10 мкг 2 раза в день и 2 мг 1 раз в неделю, n=545). Длительность исследований варьировала от 16 до 30 недель. Объединенный анализ не показал различий в динамике СКФ между группами эксенатида и плацебо [67].

В небольшом по объему исследовании [68] зафиксировано достоверное снижение мочевого экскреции альбумина, TGF-1 β и коллагена IV типа у больных СД2 с микроальбуминурией на фоне приема эксенатида в те-

чение 16 недель. В группе сравнения (глимепирид) изменений данных показателей не наблюдалось, несмотря на сходное качество контроля гликемии.

Ретроспективный анализ большой базы данных (491 539 пациентов) не выявил увеличения риска развития острого почечного повреждения (ОПП) на фоне приема эксенатида [69]. Вместе с тем, имеются единичные сообщения о развитии ОПП на фоне лечения эксенатидом. Описано четыре случая ОПП, развившегося через 2–9 месяцев после начала приема препарата, у больных СД2 в возрасте 52–73 года, с исходной СКФ >60 мл/мин/1,73 м², нормо- или микроальбуминурией. Во всех случаях эксенатид назначался на фоне приема ингибитора АПФ и диуретика. Провоцирующими факторами являлись тошнота, рвота, ограничение приема жидкости [70]. Развитие ОПП наблюдали у пациента с СД на фоне выраженных диспептических явлений (постоянная тошнота и рвота с дегидратацией), возникших через 2 месяца после замены инсулина гларгин на эксенатид. Сопутствующая терапия включала диуретик и антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА). После отмены эксенатида и АРА наблюдалось быстрое восстановление функции почек [71]. Описан случай развития ОПП и тяжелого лактатацидоза у женщины 47 лет, страдающей СД2 в течение 10 лет, с исходно нормальной СКФ и микроальбуминурией. Осложнение возникло через 7 дней после начала лечения эксенатидом, на фоне исходного приема метформина, гликлазида, ингибитора АПФ и диуретика [72]. Сообщалось о развитии острого тубулоинтерстициального нефрита у больного СД2 на фоне приема эксенатида в течение двух месяцев. Поражение почек проявлялось снижением СКФ с 59 до 39 мл/мин/1,73 м², с последующим снижением до 16 мл/мин/1,73 м². Морфологически верифицирован активный диффузный тубулоинтерстициальный нефрит с инфильтрацией эозинофилами. На фоне применения преднизолона в течение нескольких месяцев наблюдалось неполное восстановление функции почек [73].

Лираглутид. В 12-месячном исследовании [74] сравнивался эффект лираглутида на показатели углеводного обмена и функции почек у 84 больных СД2 с различной исходной СКФ. У пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м² не зафиксировано изменения фильтрации в ходе исследования, в то время как у больных с исходно сниженной СКФ показатель в динамике увеличивался. В обеих группах больных наблюдалось уменьшение альбуминурии (p<0,02). Снижение гликемии и массы тела на фоне лечения лираглутидом не зависело от исходной СКФ.

В исследовании Imamura и соавт. показан нефропротективный эффект лираглутида у 23 больных СД2 со стойкой протеинурией. На фоне применения лираглутида в течение 12 месяцев наблюдалось снижение протеинурии (с 2,53 до 1,47 г/г креатинина, p=0,0015) и замедление темпа снижения СКФ (с 6,6 до 0,3 мл/мин/1,73 м²/год, p=0,003). Заметим, что доказательность данного исследования ограничивает небольшой объем когорты обследованных и отсутствие контрольной группы [75].

В открытом сравнительном исследовании показаны преимущества лираглутида перед ситаглиптином по влиянию на ЭАМ и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных СД2. 24 пациента получали лираглутид в дозе 0,9 мг в сутки, 16 пациентов – ситаглиптин в дозе 50 мг в сутки. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. В обеих группах в одинаковой степени снижалась гликемия, СКФ достоверно не изменялась. Уменьшение ЭАМ, снижение АД и увеличение поток-зависимой вазодилатации наблюдалось только в группе лираглутида [76].

Эффект лираглутида на показатели функции почек у больных СД оценен в мета-анализе 7 многоцентровых РКИ: LEAD-1, LEAD-2, LEAD-3, LEAD-4, LEAD-5, LEAD-6, LIRA-DPP-4. Мета-анализ объединил данные о 5100 пациентах, из которых 3173 человек получали лираглутид в дозе 0,6–1,8 мг в сутки и 1927 человек – другие сахароснижающие препараты (инсулин гларгин, глиме-пирид, эксенатид, розиглитазон) либо плацебо в течение 26 недель. Критерием исключения во всех исследованиях было исходное нарушение функции почек: в LEAD-3 – креатинин сыворотки $>1,7$ мг/дл; в остальных исследованиях LEAD – креатинин сыворотки у мужчин $>1,4$ – $1,5$ мг/дл, у женщин – $>1,3$ мг/дл; в исследовании LIRA-DPP-4 – клиренс креатинина <50 мл/мин. В группах лираглутида и препаратов сравнения различий в динамике снижения СКФ, определенной по формулам MDRD и СКD-EPI, не наблюдалось (MDRD: $-0,7$ (95% ДИ $-1,2$ – $-0,2$, $p=0,006$) и -1 мл/мин/ $1,73$ м² (95% ДИ $-1,7$ – $-0,4$, $p=0,002$), соответственно; СКD-EPI: $-0,5$ (95% ДИ $-1,0$ – $-0,1$, $p=0,01$) и $-0,8$ (ДИ95% $-1,4$ – $-0,3$, $p=0,002$) мл/мин/ $1,73$ м²) [77]. В мета-анализе [78], объединившем результаты 6 исследований LEAD, различий в скорости снижения СКФ, динамике альбуминурии, частоте возникновения ОПП между группами лираглутида и плацебо не выявлено.

Описаны случаи острого интерстициального нефрита у больных СД на фоне приема лираглутида [79, 80].

Таким образом, нефропротективные свойства аналогов ГПП-1, зафиксированные в экспериментальных моделях патологии почек, пока не получили убедительного подтверждения в клинических исследованиях. В настоящее время можно утверждать с большой долей вероятности, что агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) не оказывают отрицательного влияния на состояние функции почек у больных СД2. Вместе с тем, следует помнить о возможности развития ОПП на фоне лечения этими препаратами у больных с выраженными диспепсическими расстройствами и дегидратацией, принимающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и диуретики.

Ингибиторы ДПП-4

Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать нефропротективный эффект ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД2. В проспективном исследовании, включавшем 664 человека, получены данные о прямой взаимосвязи между активностью ДПП-4

и риском развития микроальбуминурии в недиабетической популяции: риск развития микроальбуминурии в течение 4 лет у лиц с наибольшей активностью ДПП-4 (верхний квартиль) был в 3,5 раза больше, чем у лиц с активностью в пределах нижнего квартиля [81]. Накапливаются данные об эффектах ингибиторов ДПП-4 на развитие ХБП при СД.

Ситаглиптин. Небольшие по объему пилотные исследования показали возможность снижения альбуминурии у больных СД2 на фоне терапии ситаглиптином [82–84]. Прослежена взаимосвязь выраженности антиальбуминурического эффекта препарата с исходной величиной альбуминурии: наиболее заметное снижение ЭАМ прослеживалось у больных с макроальбуминурией [82, 85].

Данные о влиянии препарата на функцию почек менее однозначны. В многоцентровом двойном слепом РКИ не зафиксировано различий в частоте нежелательных явлений со стороны почек в группах ситаглиптина и плацебо у больных СД2 с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин [86]. В другом проспективном исследовании показано увеличение концентрации креатинина сыворотки и снижение расчетной СКФ у больных СД2, в течение 6 месяцев получавших ситаглиптин на фоне предшествующего приема БРА [87]. Сообщалось об увеличении концентрации сывороточного креатинина у японцев, получавших ситаглиптин в течение 2 лет, причем наблюдалась корреляция между приростом креатинина и снижением уровня гликированного гемоглобина [88].

В ходе пилотного 8-недельного исследования показана хорошая переносимость ситаглиптина в дозах 50–100 мг в день у 19 пациентов с посттрансплантационным СД. На фоне приема ситаглиптина не наблюдалось увеличения концентрации креатинина сыворотки либо уменьшения СКФ [89].

Вилдаглиптин. В пилотном несравнительном исследовании зафиксировано снижение отношения АКМ на 44,6% у больных СД2 с неадекватным контролем гликемии на фоне добавления вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день [90]. Сахароснижающая активность и безопасность вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки у больных СД2 с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью показаны в плацебо-контролируемом РКИ [91]. Продолжительность исследования составила 52 недели, количество больных, принимавших вилдаглиптин, – 216 человек, плацебо – 153 человека. Отрицательного влияния вилдаглиптина на функцию почек не зафиксировано. В двойном слепом РКИ II фазы оценивались эффективность и безопасность вилдаглиптина (50 мг/сут) у пациентов с СД, развившимся после трансплантации почки. В исследование было включено 33 реципиента, перенесших пересадку более 6 месяцев назад, со стабильно функционирующим трансплантатом. По результатам четырехмесячного наблюдения, различий в СКФ и частоте нежелательных явлений между группами вилдаглиптина и плацебо не выявлено [92].

Саксаглиптин. Антиальбуминурический эффект саксаглиптина у больных СД2 с умерен-

ным и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрирован в крупномасштабном многоцентровом РКИ SAVOR-TIMI 53. В данном исследовании 13 916 больных с СКФ >50 мл/мин/1,73 м², 2240 больных с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² и 336 пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² были рандомизированы на терапию саксаглиптином или плацебо, в дополнение к другим сахароснижающим препаратам. Саксаглиптин назначался в дозе 5 мг/сут, у больных с СКФ <50 мл/мин/1,73 м² – в дозе 2,5 мг/сут. Средняя длительность лечения составила 2 года. Риск перехода к более высоким грациям альбуминурии уменьшился в группах больных с СКФ >50 мл/мин/1,73 м² (p<0,0001) и 30–50 мл/мин/1,73 м² (p=0,037) и достоверно не изменился в группе пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (p=0,61). Не отмечено различий в частоте достижения конечной точки по почечным исходам (удвоение уровня креатинина сыворотки или достижение уровня креатинина >6 мг/дл, старт лечения гемодиализом, выполнение трансплантации почки) между пациентами, принимавшими саксаглиптин и плацебо [93].

Линаглиптин. Влияние линаглиптина на функцию почек у больных СД2 оценивалось в ходе многоцентрового двойного слепого РКИ, включавшего 2143 пациента с уровнем креатинина крови менее 135 мкмоль/л. В исследовании осуществлялось сравнение эффективности приема линаглиптина 5 мг в сутки в качестве монотерапии в сравнении с плацебо, либо в качестве дополнения к терапии метформином, либо в качестве дополнения к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины. На фоне приема линаглиптина в течение 24 недель значимого изменения СКФ в группах ХБП С1 (n=1212), ХБП С2 (n=838) и ХБП С3 (n=93) не обнаружено [94].

В объединенном анализе 4 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ III фазы одинаковой продолжительности (24 недели), имеющих одинаковые конечные точки и способы оценки безопасности, изучено влияние линаглиптина на состояние почек у больных СД2. В качестве критериев включения использовались: исходное отношение АКМ 30–3000 мг/г, исходная СКФ >30 мл/мин/1,73 м², прием ингибиторов АПФ либо БРА не менее чем за 4 недели до включения в исследование. Анализ показал снижение отношения АКМ на 28% (95% ДИ=-0,47 – -0,02) у пациентов, принимавших 5 мг линаглиптина в сутки, в сравнении с лицами, принимавшими плацебо (p=0,04). Достоверных различий по изменению СКФ в группах линаглиптина и плацебо не выявлено [95].

Почечные эффекты линаглиптина у больных СД2 оценивались в ходе анализа 13 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ II и III фазы. В исследованиях участвовали в общей сложности 5466 больных, в том числе 422 – с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и 139 пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; 3505 человек получали линаглиптин в дозе 5 мг в день. Изучалась частота возникновения микроальбуминурии или протеинурии при исходной нормоальбуминурии, частота возникновения протеинурии

при исходной нормо- или микроальбуминурии, частота регистрации креатинина сыворотки более 250 мкмоль/л при исходном уровне менее этого значения, двукратное снижение СКФ, частота регистрации ОПП и риск смерти от любой причины. В течение 24 недель указанные «события» были зарегистрированы у 448 (12,8%) лиц, принимавших линаглиптин, и у 306 (15,6%) лиц, принимавших плацебо (отношение рисков неблагоприятных почечных «событий» 0,84, p=0,02). Нефропротективный эффект линаглиптина не зависел от сопутствующего приема ингибиторов АПФ или БРА и в наибольшей степени проявлялся в группе лиц моложе 65 лет (HR=0,76, p=0,003). Кроме того, нефропротективное действие линаглиптина проявлялось в виде уменьшения риска умеренного увеличения альбуминурии в сравнении с плацебо (HR=0,82, 95% ДИ 0,69–0,98, p=0,03) и тенденции к уменьшению риска достижения уровня креатинина сыворотки более 250 мкмоль/л (HR=0,32, 95% ДИ 0,1–1,01, p=0,05; 2,3 случая на 1000 пациентов в год в группе линаглиптина, 10,3 случая на 1000 пациентов в год в группе сравнения). По частоте регистрации ОПП и двукратного снижения СКФ на фоне лечения достоверных различий между линаглиптином и плацебо не выявлено [96]. Анализ 22 РКИ подтвердил высокую безопасность линаглиптина у больных СД2: не выявлено достоверных различий в возникновении нежелательных реакций в группах линаглиптина и плацебо у пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м², 30–60 мл/мин/1,73 м² и <30 мл/мин/1,73 м² [97].

В настоящее время проводится многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ MARLINA-T2D™ по изучению эффективности и безопасности линаглиптина у больных СД2 с ХБП. Конечными точками исследования являются уровень гликированного гемоглобина и АКМ [98].

Таким образом, результаты большинства клинических исследований указывают на антиальбуминурический эффект ингибиторов ДПП-4 у больных СД2. Препараты данного класса показали хороший профиль безопасности, в том числе по влиянию на СКФ, на всех стадиях ХБП. Способность ингибиторов ДПП-4 замедлять снижение функции почек у больных СД пока не доказана и нуждается в проверке в клинических исследованиях с большим сроком наблюдения.

Заключение

Представленные данные позволяют рассматривать терапию, основанную на инкретинах, как перспективный подход к нефропротекции при СД. Агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 тормозят развитие морфологических и функциональных изменений в почках в экспериментальных моделях СД. Механизм нефропротективного действия включает снижение гликемии, уменьшение ретенции натрия, ингибирование синтеза фиброгенных медиаторов, воспалительных сигнальных путей, процессов свободнорадикального окисления и апоптоза нефроцитов. В клинических исследованиях показан антиальбу-

минурический эффект агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 у больных СД2. Влияние данных групп препаратов на динамику СКФ заслуживает дальнейших исследований.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках плана НИР и государственного задания НИИКЭЛ на 2015–17 гг., тема «Из-

учение молекулярных механизмов, выявление геномных и постгеномных маркеров, разработка новых подходов к коррекции патологического ремоделирования кровеносных, лимфатических сосудов и соединительной ткани при эндокринной патологии» (0539-2014-0011).

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Информация о вкладе каждого автора: Корбут А.И. — сбор и обработка материалов; Климонтов В.В. — анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы

- Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014;85(3):579-589. doi: 10.1038/ki.2013.427.
- Sharkovska Y, Reichetzedder C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J Hypertens.* 2014;32(11):2211-2223. doi: 10.1097/hjh.0000000000000328.
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(2):F355-363. doi: 10.1152/ajprenal.00729.2010.
- Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, et al. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(8):F867-877. doi: 10.1152/ajprenal.00527.2014.
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280-1290. doi: 10.1210/en.2013-1934.
- Thomson SC, Kashkouli A, Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(2):F137-144. doi: 10.1152/ajprenal.00064.2012.
- Кутина А.В., Марина А.С., Наточин Ю.В. Натрийуретическое свойство эксенатида: высокая эффективность и локализация действия. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012;75(2):22-25. [Kutina AV, Marina AS, Natochin YuV. Natriuretic effect of exenatide: high efficacy and site of action. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2012;75(2):22-25. (In Russ.) PMID: 22550855]
- Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept.* 2007;141(1-3):120-128. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.016.
- Carraro-Lacroix LR, Malnic G, Girardi AC. Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(6):F1647-1655. doi: 10.1152/ajprenal.00082.2009.
- Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, et al. The Physiological Role of Glucagon-Like Peptide-1 in the Regulation of Renal Function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;ajprenal.00394.2015. doi: 10.1152/ajprenal.00394.2015.
- Rieg T, Gerasimova M, Murray F, et al. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303(7):F963-F971. doi: 10.1152/ajprenal.00259.2012.
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *Jyp.* 2004;89(6):3055-3061. doi: 10.1210/jc.2003-031403.
- Skov J, Dejgaard A, Frokjaer J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E664-671. doi: 10.1210/jc.2012-3855.
- Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(8):E641-649. doi: 10.1152/ajpendo.00429.2014.
- Usdin TB, Mezey E, Button DC, et al. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology.* 1993;133(6):2861-2870. doi: 10.1210/endo.133.6.8243312.
- Herbach N, Schairer I, Blutke A, et al. Diabetic kidney lesions of GIPRdn transgenic mice: podocyte hypertrophy and thickening of the GBM precede glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(4):F819-29. doi: 10.1152/ajprenal.90665.2008.
- Blutke A, Block C, Berendt F, et al. Differential glomerular proteome analysis of two murine nephropathy models at onset of albuminuria. *Proteomics Clin Appl.* 2011;5(5-6):375-381. doi: 10.1002/prca.201000103.
- Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2013;124(1):17-26. doi: 10.1042/CS20120167.
- Singh AK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Novel mechanism of actions. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):753-759. doi: 10.4103/2230-8210.141319.
- Jackson EK, Kochanek SJ, Gillespie DG. Dipeptidyl peptidase IV regulates proliferation of preglomerular vascular smooth muscle and mesangial cells. *Hypertension.* 2012;60(3):757-764. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.196501
- Nistala R, Habibi J, Aroor A, et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(10):2172-2179. doi: 10.1002/oby.20833.
- Pala L, Mannucci E, Pezzatini A, et al. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310(1):28-31. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.08.111
- Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, et al. Elimination and degradation of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2457-2466. doi: 10.1210/jc.2013-3809.
- Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes.* 2004;53(3):654-662. doi: 10.2337/diabetes.53.3.654.
- Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1227-1238. doi: 10.1681/asn.2006070778.
- Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(1):44-49. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.003.
- Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(4):965-978. doi: 10.1007/s00125-010-2028-x.
- Cavusoglu T, Erbas O, Karadeniz T, et al. Comparison of nephron-protective effects of enalapril and GLP analogues (exenatide) in diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(6):327-333. doi: 10.1055/s-0034-1372584
- Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol.* 2013;182(1):132-141. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016.
- Yang H, Li H, Wang Z, et al. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Surg Res.* 2013;185(2):825-832. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.042.
- Chen YT, Tsai TH, Yang CC, et al. Exendin-4 and sitagliptin protect kidney from ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transl Med.* 2013;11:270. doi: 10.1186/1479-5876-11-270.
- Fahmy EK, Edrees EM. Protective Effect of Exendin-4 (Glp-1 Analogue) in Acute Kidney Injury in Experimental Animals. *Journal of Health Science.* 2014;4(3):64-71. doi:10.5923/j.health.20140403.03

33. Li W, Cui M, Wei Y, et al. Inhibition of the expression of TGF- β 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30(3):749-757. doi: 10.1159/000341454.
34. Xu WW, Guan MP, Zheng ZJ, et al. Exendin-4 alleviates high glucose-induced rat mesangial cell dysfunction through the AMPK pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(2):423-432. doi: 10.1159/000358623.
35. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*. 2012;61(10):1422-1434. doi: 10.1016/j.metabol.2012.03.002.
36. Zhou SJ, Bai L, Lv L, et al. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2587-2594. doi: 10.3892/mmr.2014.2555.
37. Zhao X, Liu G, Shen H, et al. Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med*. 2015;35(3):684-692. doi: 10.3892/ijmm.2014.2052.
38. Matsui T, Nakashima S, Nishino Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency protects against experimental diabetic nephropathy partly by blocking the advanced glycation end products-receptor axis. *Lab Invest*. 2015;95(5):525-533. doi: 10.1038/labinvest.2015.35.
39. Mega C, Teixeira de Lemos E, Vala H, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-12. doi: 10.1155/2011/162092.
40. Marques C, Mega C, Gonçalves A, et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-15. doi: 10.1155/2014/538737.
41. Vaghasiya J, Sheth N, Bhalodia Y, Manek R. Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):48-54. doi: 10.1016/j.regpep.2010.08.007.
42. Nuransoy A, Beytur A, Polat A, et al. Protective effect of sitagliptin against renal ischemia reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2015;37(4):687-693. doi: 10.3109/0886022x.2015.1010991.
43. Chang MW, Chen CH, Chen YC, et al. Sitagliptin protects rat kidneys from acute ischemia-reperfusion injury via upregulation of GLP-1 and GLP-1 receptors. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(1):119-130. doi: 10.1038/aps.2014.98.
44. Joo KW, Kim S, Ahn SY, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in rat remnant kidney. *BMC Nephrol*. 2013;14:98. doi: 10.1186/1471-2369-14-98.
45. Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012;60(3):833-841. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.195115.
46. Abd El Motteleb DM, Elshazly SM. Renoprotective effect of sitagliptin against hypertensive nephropathy induced by chronic administration of L-NAME in rats: Role of GLP-1 and GLP-1 receptor. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):158-165. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.033.
47. Tofovic DS, Bilan VP, Jackson EK. Sitagliptin augments angiotensin II-induced renal vasoconstriction in kidneys from rats with metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(7):689-691. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05389.x.
48. Jackson EK, Mi Z. Sitagliptin augments sympathetic enhancement of the renovascular effects of angiotensin II in genetic hypertension. *Hypertension*. 2008;51(6):1637-1642. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.112532.
49. Vavrinc P, Henning RH, Landheer SW, et al. Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in Zucker diabetic fatty rat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(6):836-844. doi: 10.2174/1570161113116660151.
50. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Чеву С.Г., и др. Непропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 247. [Bayrasheva VK, Babenko AY, Chefu SG, et al. Nephroprotective properties of dpp-4 inhibitor in experimental model of diabetic nephropathy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):247. (In Russ.)] doi: 10.17513/spno.123-20212.
51. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):248-255. doi: 10.1124/jpet.111.186866.
52. Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(3):828-833. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.049.
53. Glorie LL, Verhulst A, Matheeußen V, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(5):F681-688. doi: 10.1152/ajprenal.00075.2012.
54. Sufiun A, Rafiq K, Fujisawa Y, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on circadian blood pressure during the development of salt-dependent hypertension in rats. *Hypertens Res*. 2015;38(4):237-243. doi: 10.1038/hr.2014.173.
55. Ateyya H. Amelioration of cyclosporine induced nephrotoxicity by dipeptidyl peptidase inhibitor vildagliptin. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(1):571-577. doi: 10.1016/j.intimp.2015.07.022.
56. Gangadharan Komala M, Gross S, Zaky A, et al. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes. *Nephrology (Carlton)*. 2015. doi: 10.1111/nep.12618.
57. Arora MK, Singh UK, Bansal R. Morphological effect of combination of fenofibrate and saxagliptin on kidney of diabetic rats. *Int J Pharmacy Pharm Sci*. 2014;6(4):483-487.
58. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):467-473. doi: 10.1097/fjc.0b013e31826be204.
59. Sakai M, Uchii M, Myojo K, et al. Critical role of renal dipeptidyl peptidase-4 in ameliorating kidney injury induced by saxagliptin in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;761:109-115. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.023.
60. Klimontov VV, Bgatova NP, Gavrilova JuS, et al. Linagliptin alleviate renal injury in a model of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2015;64(Suppl1):A144. doi: 10.2337/db15-386-741.
61. Shi S, Srivastava SP, Kanasaki M, et al. Interactions of DPP-4 and integrin β 1 influences endothelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int*. 2015;88(3):479-489. doi: 10.1038/ki.2015.103.
62. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):119-130. doi: 10.1159/000341487.
63. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes*. 2014;63(6):2120-2131. doi: 10.2337/db13-1029.
64. Nakashima S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S-I. Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis. *Horm Metab Res*. 2014;46(10):717-721. doi: 10.1055/s-0034-1371892.
65. Jung E, Kim J, Ho Kim S, et al. Gemigliptin improves renal function and attenuates podocyte injury in mice with diabetic nephropathy. *Eur J Pharmacol*. 2015;761:116-124. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.055.
66. Min HS, Kim JE, Lee MH, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor protects against renal interstitial fibrosis in a mouse model of ureteral obstruction. *Lab Invest*. 2014;94(6):598-607. doi: 10.1038/labinvest.2014.50.
67. Tuttle KR, Heilmann C, Hoogwerf BJ, et al. Effects of exenatide on kidney function, adverse events, and clinical end points of kidney disease in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):396-398. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.026.
68. Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):483-488. doi: 10.1159/000337929.
69. Pendergrass M, Fenton C, Haffner SM, Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(7):596-600. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01567.x.
70. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care*. 2009;32(2):e22-23. doi: 10.2337/dc08-1309.
71. López-Ruiz A, Peso-Gilsanz C, Meoro-Aviles A, et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):559-561. doi: 10.1007/s11096-010-9423-8.
72. Aijazi I, Abdulla FM, Zuberi BJ, Elhassan A. Exenatide induced acute kidney injury. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(4):636-639.
73. Nandakoban H, Furlong TJ, Flack JR. Acute tubulointerstitial nephritis following treatment with exenatide. *Diabet Med*. 2013;30(1):123-125. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03738.x.
74. Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine*. 2015. doi: 10.1007/s12020-014-0519-0.
75. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;231(1):57-61. doi: 10.1620/tjem.231.57.
76. Suzuki K, Tanaka S, Aoki C, et al. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin. *Dokkyo J Med Sci*. 2014 [cited on 2015 Nov 14];41(3):211-220. Available

- from: <http://ci.nii.ac.jp/lognavi?name=nels&lang=en&type=pdf&id=ART0010374550>
77. Von Scholten BJ, Ørsted DD, Svendsen AL, et al. The influence of pharmaceutically induced weight changes on estimates of renal function: A patient-level pooled analysis of seven randomised controlled trials of glucose lowering medication. *J Diabetes Complications*. 2015. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.007.
 78. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract*. 2011;17(3):345-355. doi: 10.4158/EP10215.RA.
 79. Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Lévy DJ, et al. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e53-55. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.014.
 80. Gariani K, de Seigneux S, Moll S. Acute interstitial nephritis after treatment with liraglutide. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):347. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.057.
 81. Zheng T, Baskota A, Gao Y, et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase 4 activities predict new-onset microalbuminuria in association with its proinflammatory effects in Chinese without diabetes: a four-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):460-466. doi: 10.1093/ndt/gfu312.
 82. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69-73. doi: 10.1507/endocrj.k10e-382.
 83. Harashima SI, Ogura M, Tanaka D, et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):465-476. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02903.x.
 84. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*. 2014;5(3):313-319. doi: 10.1111/jdi.12142.
 85. Kawasaki I, Hiura Y, Tamai A, et al. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. *J Diabetes*. 2015;7(1):41-46. doi: 10.1111/1753-0407.12153.
 86. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(7):545-555. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
 87. Liu C-T, Chen T-H, Chen H-H, et al. Effect of Sitagliptin on Blood Pressure and Estimated Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients Using an Angiotensin II Receptor Blocker. *J Exp Clin Med*. 2012;4(6):334-337. doi: 10.1016/j.jecm.2012.10.001.
 88. Maeda H, Kubota A, Kanamori A, et al. Effects of sitagliptin on the serum creatinine in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e42-45. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.008.
 89. Halden STA, Asberg A, Vik K, et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):926-933. doi: 10.1093/ndt/gft536.
 90. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(6):443-450. doi: 10.1007/s40256-013-0043-2.
 91. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(11):1032-1039. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x.
 92. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014;14(1):115-123. doi: 10.1111/ajt.12518.
 93. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(4):696-705. doi: 10.2337/dc14-1850.
 94. Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(6):560-568. doi: 10.1111/dom.12281.
 95. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3460-3468. doi: 10.2337/dc13-0323.
 96. Cooper M, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):441-449. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.024.
 97. Lehrke M, Marx N, Patel S, et al. Safety and tolerability of linagliptin in patients with type 2 diabetes: A comprehensive pooled analysis of 22 placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2014;36(8):1130-1146. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.008.
 98. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2D™ trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(6):455-462. doi: 10.1177/1479164115579002.

Корбут Антон Иванович

Климонт Вадим Валерьевич

младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, г. Новосибирск, Российская Федерация
 д.м.н., профессор РАН, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией эндокринологии, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, г. Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: klimontov@mail.ru

Рукопись получена: 26.11.2015.

Принята к публикации: 13.01.2016.