

# Вилдаглиптин. Возможности оптимального контроля сахарного диабета 2 типа

Аметов А.С.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

*Инкретиновые гормоны имеют важнейшее значение для нормального функционирования островковых клеток поджелудочной железы и гомеостаза глюкозы. При сахарном диабете 2 типа (СД2) происходит нарушение чувствительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что ведет к прогрессирующей недостаточной секреции инсулина, резистентности к инсулину, вследствие избыточной выработки глюкагона в периоды постпрандиальной гипергликемии и снижения глюкагонового ответа в периоды гипогликемии. Кроме того, СД2 ассоциирован с нарастанием липотоксичности, напрямую связанной с инсулинорезистентностью. Эта статья представляет собой обзор безопасности и эффективности применения вилдаглиптина у пациентов с СД2, а также внепанкреатических эффектов инкретиннаправленной терапии. Клинически доказано, что препарат эффективно снижает уровень  $HbA_{1c}$ , обладает минимальным риском гипогликемий и способствует поддержанию нормальной массы тела. Также вилдаглиптин подавляет постпрандиальную продукцию триглицеридов и снижает уровень липолиза натошак, предположительно влияя на ингибирование абсорбции липидов и запасы триглицеридов (ТГ) в клетках нежировых тканей.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; инсулинорезистентность; вилдаглиптин; эффективность; безопасность

## Vildagliptin: optimal control in type 2 diabetes mellitus treatment

Ametov A.S.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

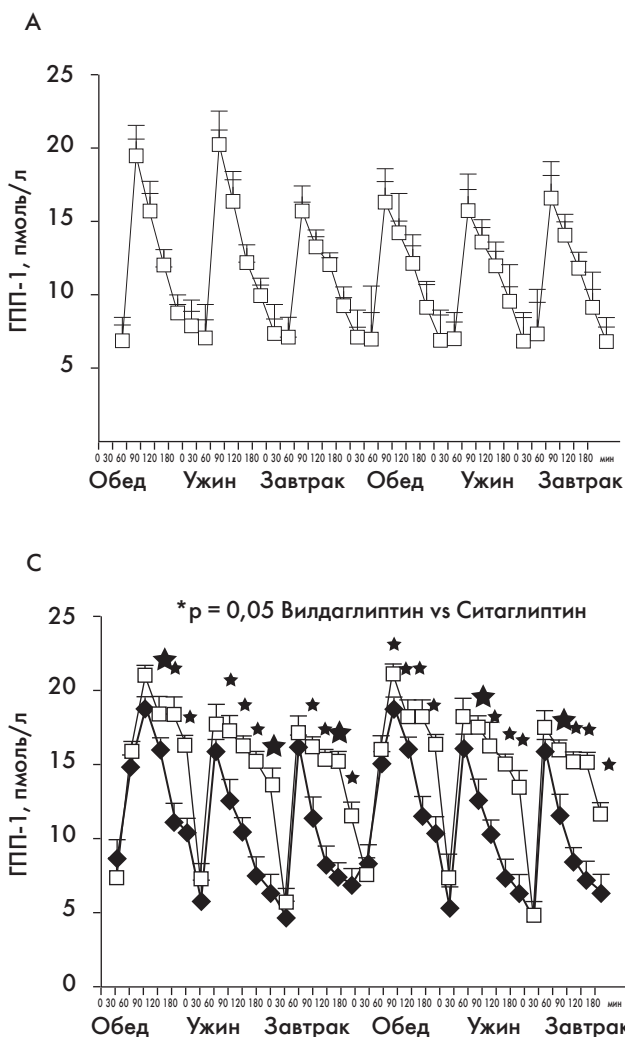
*Incretin hormones are important for normal pancreatic islet function and glucose homeostasis. Sensitivity to glucose of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells of the pancreas is diminished in type 2 diabetes mellitus (T2DM), leading to impaired insulin secretion, insulin resistance due to elevated glucagon levels in hyperglycaemia and impaired glucagon counterregulation in hypoglycaemia. In addition, T2DM is associated with increased lipotoxicity-induced insulin resistance. This article is a comprehensive review of the safety and efficacy of vildagliptin in patients with T2DM and evaluates the extra-pancreatic effects of incretin-based therapies. Clinical evidence has proven that vildagliptin effectively decreases  $HbA_{1c}$  with a low risk of hypoglycaemia and is weight neutral. Vildagliptin also suppresses postprandial triglyceride (TG)-rich lipoprotein levels after ingestion of fat-rich meals and reduces fasting lipolysis, suggesting inhibition of fat absorption and reduced TG stores in non-fat tissues.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulinotropic polypeptide; insulin resistance; vildagliptin; efficacy; safety

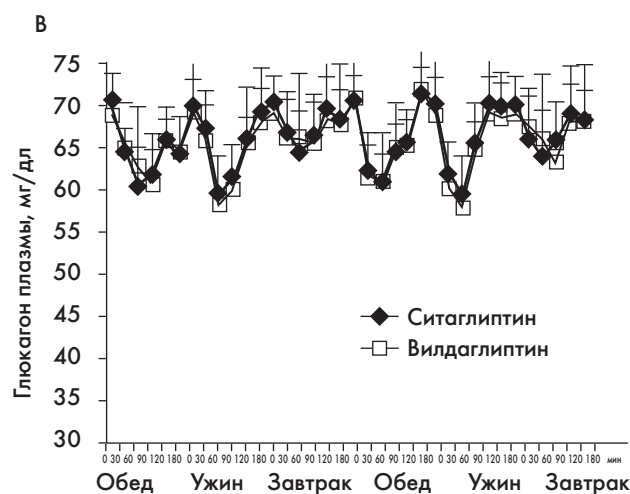
DOI: 10.14341/DM7599

**И**нкретиновые гормоны, такие как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), имеют важнейшее значение для нормального функционирования островковых клеток поджелудочной железы и гомеостаза глюкозы. Они увеличивают плазменную концентрацию инсулина за счет нескольких механизмов, большинство из которых осуществляются опосредованно через рецепторы к ГИП и ГПП-1. Инкретины, воздействуя непосредственно на поджелудочную железу, стимулируют выброс инсулина, но также могут действовать и на клеточном уровне, увеличивая транскрипцию гена инсулина и его биосинтез. Оба гормона улучшают чувствительность  $\beta$ -клетки к глюкозе и, таким образом, повышают глюкозозависимую секрецию инсулина, увеличивая плазменный

уровень инсулина вслед за приемом пищи. Этот процесс получил название «инкретинового эффекта». Кроме того, под воздействием инкретинов происходит глюкозозависимая регуляция функции  $\alpha$ -клеток: в периоды гипергликемии под воздействием ГПП-1 происходит подавление выработки глюкагона, что приводит к уменьшению резистентности к инсулину, а в условиях низкого уровня глюкозы в крови ГИП активно стимулирует секрецию глюкагона и, таким образом, минимизирует риск гипогликемических состояний [1, 2, 3]. Основной всплеск секреции ГПП-1 и ГИП отмечается сразу после приема пищи, однако общим свойством обоих инкретинов является то, что они быстро (ГПП-1 — в течение 2 минут, ГИП — в течение 6 минут) инактивируются ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) [4].



До лечения



После лечения

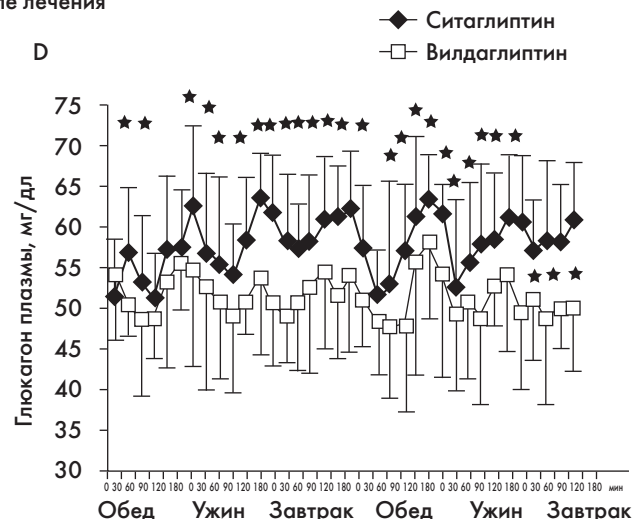


Рис. 1. Уровень ГПП-1 (А) и глюкагона (В) в плазме при стандартном приеме пищи у пациентов с СД2. Уровень ГПП-1 (С) и глюкагона (D) в плазме через 3 мес лечения вилдаглиптином (вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки) или ситаглиптином (ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки) у пациентов с СД2.

Долгое время ответ на вопрос о полноценности инкретинового эффекта у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) не был однозначным. В 1986 г. Nauck М.А. и соавт. впервые продемонстрировали, что у лиц с СД2 отмечается снижение функциональной активности гормонов инкретинового ряда [5]. У лиц без диабета инкретиновый эффект обеспечивает поддержание физиологического уровня глюкозы в крови после приема углеводов вне зависимости от количества принятой пищи [5], так как инкретины способны усиливать секрецию инсулина поджелудочной железой в соответствии с потребностью организма. Однако у больных СД2 инкретиновый эффект ослабевает или вовсе исчезает [6].

При СД2 происходит нарушение чувствительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что ведет к прогрессирующей недостаточной секреции инсулина, резистентности к инсулину, вследствие избыточной выработки глюкагона в периоды постпрандиальной гипергликемии и снижения глюкагонового ответа в периоды гипогликемии [1, 12]. Происходит нарастание липотоксичности, напрямую связанное с инсулинорезистентностью [7].

Вилдаглиптин (LAF237) является высокоселективным ингибитором ДПП-4, препятствующим быстрому разрушению ГПП-1 и ГИП, в результате чего физиологическое действие инкретиновых гормонов на клетки островкового аппарата поджелудочной железы продлевается. Длительность данного действия зависит в основном от того, насколько полного ингибирования удастся достичь. Учитывая кристаллическую структуру химически родственных пирролидиновых нитрилов иДПП-4, есть основания считать, что вилдаглиптин является медленным субстратом для ДПП-4, который блокирует инактивацию ГПП-1 и ГИП в течение 24 часов и образует обратимое ковалентное иминэфирное соединение с активным сериновым участком ДПП-4, что способствует протонированию соседнего аминокислотного остатка и вызывает морфологические изменения участка связывания. Это приводит к длительному и стабильному ингибирующему эффекту. В отличие от вилдаглиптина, конкурентные иДПП-4, такие как ситаглиптин, связываются с тем же участком белка, не вызывая при этом морфологического изменения участка связывания [8].

Это может объяснить существенно более благоприятный суточный профиль ГПП-1 и глюкагона на терапии вилдаглиптином (рис. 1) [9].

Также показано, что на терапии вилдаглиптином увеличение уровня концентрации ГПП-1, наблюдаемое сразу после приема пищи, сохраняется на высоком уровне в течение более длительного периода времени в сравнении с ситаглиптином [9]. Кроме того, разные фармакокинетические профили могут обуславливать разную активность в течение суток: после приема одной дозы ситаглиптина (100 мг) активность ДПП-4 в плазме снижается на 100% за 15–30 мин, после чего ингибирующий эффект сохраняется на уровне более 80% на протяжении 14 ч [28]; при приеме вилдаглиптина (50 мг 2 раза в сутки) ингибирование на уровне более 80% сохраняется на протяжении 24 ч [10].

В клинических исследованиях по изучению эффектов вилдаглиптина на функцию островковых клеток поджелудочной железы было продемонстрировано улучшение глюкозозависимой регуляции углеводного обмена. Так, в периоды гипергликемии, в результате улучшения чувствительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток к глюкозе, соотношение инсулина и глюкагона увеличивается, снижая тем самым уровень гликемии, а также скорость продукции глюкозы в печени. Снижение избыточного уровня глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности. При нарастающей тенденции к гипогликемии соотношение инсулина и глюкагона, наоборот, начинает снижаться, и под воздействием этого процесса происходит стимуляция выработки глюкозы печенью, что позволяет пациенту избежать тяжелой гипогликемии. В исследованиях у людей без СД2 вилдаглиптин не стимулировал секрецию инсулина, а также не влиял на уровень глюкагона [11], что еще раз доказывает физиологичность действия данного препарата.

Современная оценка эффективности ингибиторов ДПП-4 не ограничивается рассмотрением непосредственно только сахароснижающего действия, а носит комплексный характер. Рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в экстрапанкреатических тканях – сердце, сосудах, головном мозге, печени и других. Так, последние исследования инкретинов подтверждают эффективное влияние препаратов не только на глюкозотоксичность, но и дополнительные механизмы влияния на липотоксичность.

Впервые термин «липотоксичность» был предложен R. Unger в 2003 г., для описания негативного воздействия накопления в тканях свободных жирных кислот (СЖК) на метаболизм глюкозы. В организме человека липолиз активируется под воздействием глюкагона, адреналина и норадреналина, а подавляется действием инсулина. В результате липолиза в адипоцитах образуются свободный глицерол и СЖК. Исследования последних лет показали, что СЖК обладают регуляторной функцией и входят в состав большей части липидов. Повышение СЖК приводит к ингибированию глюкозозависимой секреции инсулина, потере чувствительности  $\beta$ -клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсу-

линорезистентности в печени и мышцах. Инсулинорезистентность на уровне жировой ткани проявляется нарушением синтеза адипокинов, что, в свою очередь, приводит к нарушению действия инсулина во всем организме [13], а снижение антилиполитического действия инсулина на адипоциты висцеральной жировой ткани, в свою очередь, повышает продукцию свободных жирных кислот, которые поступают в печень через воротную вену. Показано, что при ожирении возрастает как общая жировая, так и нежировая масса [14]. При этом количество мышечных клеток не увеличивается, а происходит их гипертрофия с нарушением трофических процессов. Экспериментально доказано, что при диете с большим содержанием жира триглицериды (ТГ) накапливаются не в жировой ткани, а преимущественно в скелетных мышцах и печени, что значительно усугубляет гипергликемию у больных СД2, так как жировая ткань ответственна за утилизацию только 10% от общего количества используемой организмом глюкозы, а мышцы утилизируют 60–70% плазменной глюкозы. Таким образом, влияние СЖК на функцию поджелудочной железы, вероятно, является одним из основных факторов нарастающего снижения массы  $\beta$ -клеток и прогрессирования СД2, а управление заболеванием не может быть успешным без эффективного влияния как на глюкозотоксичность, так и на липотоксичность.

Недавно были опубликованы данные исследования, целью которого было изучить влияние терапии вилдаглиптином на процессы липолиза в печени [15]. Это исследование впервые продемонстрировало, что назначение вилдаглиптина позволяет достичь клинически значимого снижения постпрандиального уровня триглицеридов и коррелирует с уменьшением уровня АЛТ в плазме крови. Участниками исследования стали 44 пациента с СД2 (28 мужчин и 16 женщин;  $HbA_{1c}$   $6,4 \pm 0,1\%$ ) с длительностью СД2  $5,7 \pm 0,7$  лет, находящиеся на терапии метформином. Пациентам 1 группы ( $n=22$ ) был назначен вилдаглиптин в дозировке 50 мг два раза в день, пациенты 2 группы ( $n=22$ ) получали плацебо. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Исходно и на момент окончания исследования оценивались следующие показатели: уровень ТГ печени (по данным магнитно-резонансной спектроскопии), продукция глюкозы печенью (эугликемический гиперинсулинемический клэмп), чувствительность к инсулину (индекс Саго, НОМА), уровень ТГ плазмы, глюкозы плазмы, инсулина. Через 6 месяцев исследования были получены интригующие результаты. Уровень ТГ печени, АСТ и АЛТ, ИМТ значительно снизились в группе вилдаглиптина по сравнению с плацебо (рис. 2). Кроме того, уровень АСТ и АЛТ положительно коррелировал с уровнем ТГ (рис. 3).

Средний уровень  $HbA_{1c}$  в группах составлял 6,5%. Амплитуда снижения показателя через 6 месяцев исследования составила 0,5% в группе вилдаглиптина и 0,2% в группе плацебо. Добавление к терапии метформином вилдаглиптина позволило достичь снижения массы тела в среднем на 1,6 кг к моменту окончания исследования [15].

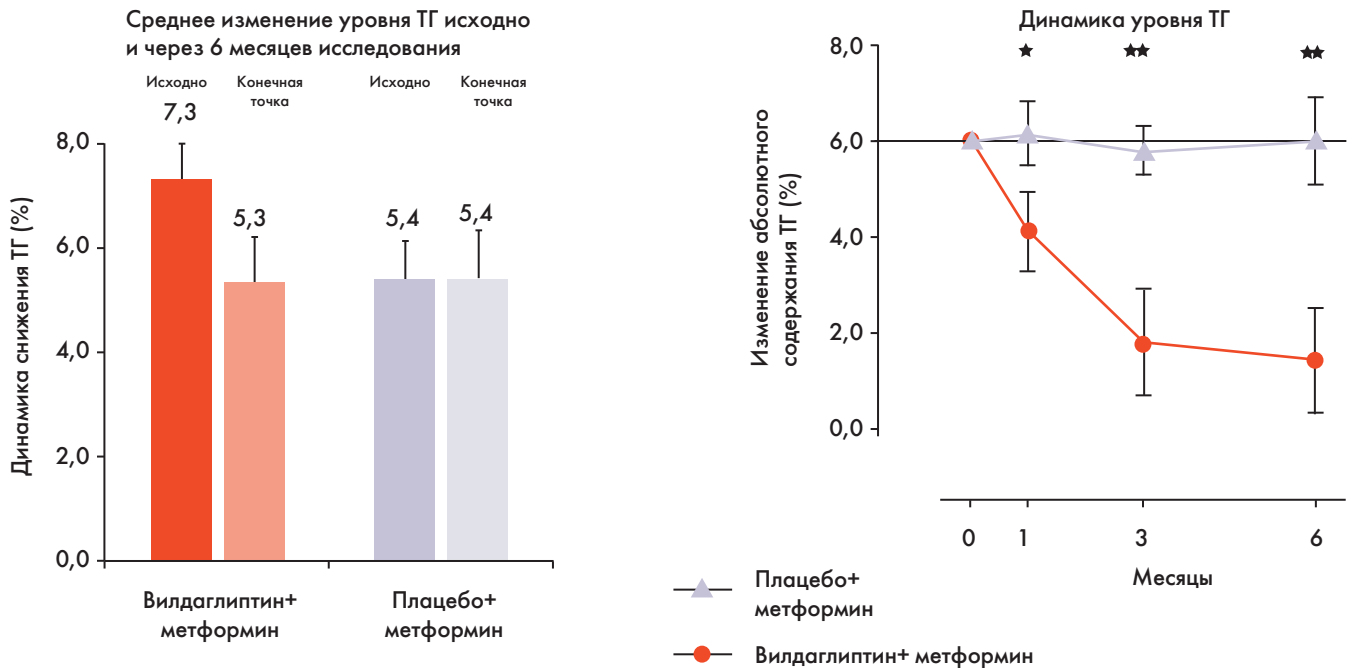


Рис. 2. Терапия вилдаглиптином ассоциировалась с клинически значимым снижением уровня ТГ.

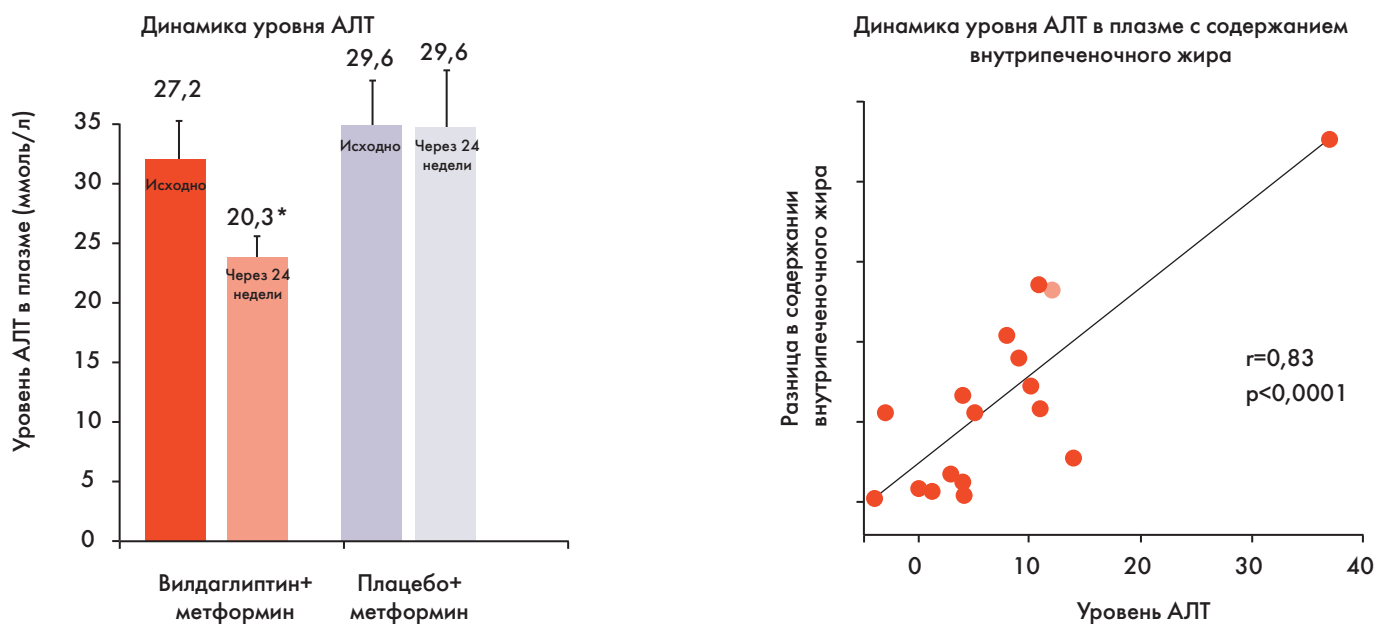


Рис. 3. Снижение уровня АЛТ в плазме крови и положительная корреляция с уровнем ТГ печени.

Известно, что снижение массы тела у больных СД2 и избыточной массой тела или ожирением способствует улучшению гликемического контроля и снижению риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений заболевания. Эффект сахароснижающих препаратов на массу тела является важным вопросом при выборе терапии. Доказано, что препараты группы иДПП-4 оказывают нейтральное влияние на вес, а в комбинации с метформином позволяют достичь значимого снижения массы тела. Так, в сравнительном исследовании комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и глимепирид + метформин разница между группами через 52 недели составила 1,8 кг [16]. Это объясняется физиологически обусловленным действием препарата,

минимальным риском гипогликемий и, как следствие, отсутствием «защитного заедания». Кроме того, проведенные клинические исследования выявили дополнительные механизмы действия, которые объясняют нейтральное влияние, а в некоторых случаях и снижение веса, на фоне терапии вилдаглиптином. В одноцентровом рандомизированном исследовании Matikainen N. и соавт. у пациентов с впервые выявленным СД2 изучали влияние терапии вилдаглиптином не только на углеводный, но также и на жировой обмен, проводя тест на толерантность к жиру на старте исследования и через четыре недели наблюдения. Все пациенты были разделены на две группы, в одной из которых был назначен вилдаглиптин 50 мг два раза в день, а в другой плацебо.

Данный тест проводился следующим образом: пациенты натошак употребляли стандартизованную пищу, богатую жирами, а в последующем проводилась многократная оценка липидов, липопротеинов и аполипопротеина [17]. В результате исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$ , гликемии натошак и постпрандиальной гликемии. Кроме того, были получены важные данные, свидетельствующие о снижении уровня циркулирующих в крови ТГ на фоне терапии вилдаглиптином. В группе плацебо данного эффекта не наблюдалось. Статистически значимым было снижение хиломикрон ТГ, хиломикрон холестерина и аполипопротеина [17]. Так как хиломикроны являются классом липопротеинов, образующихся в тонком кишечнике в процессе всасывания экзогенных липидов, данные результаты могут свидетельствовать о том, что вилдаглиптин оказывает тормозящее действие на всасывание жира в кишечнике. Полученные результаты согласуются с выводами, полученными в исследованиях на грызунах, в которых экзогенные инкретины оказывали ингибирующее действие на абсорбцию ТГ в кишечнике. Возможность того, что вилдаглиптин ингибирует экстракцию жиров в кишечнике, демонстрирует еще один механизм, благодаря которому данный препарат обладает благоприятным действием на вес. В еще одном исследовании

получены данные, что вилдаглиптин увеличивает уровень норэпинефрина, и, таким образом, путем симпатической стимуляции способствует расщеплению жиров, что также раскрывает дополнительные возможности благоприятного влияния на вес [18].

Итак, вилдаглиптин является мощным, высокоселективным ингибитором ДПП-4, который как при назначении в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами позволяет достичь эффективного гликемического контроля, оказывает протективное действие на функцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, а кроме того, открывает новые возможности управления СД2, снижая липотоксичность и резистентность к инсулину. Препарат обладает хорошей переносимостью, минимальным риском гипогликемий и способствует поддержанию нормальной массы тела.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Обзорно-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства автора. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

- Ahren B, Schweizer A, Dejager S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):775-783. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01414.x
- Schweizer A, Foley JE, Kothny W, Ahren B. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's effect in combination with insulin. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:57-64. doi: 10.2147/VHRM.S40972
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М.: Дипак; 2010. [Dedov II, Shestakova MV. *Inkretiny: novaja vеха v lechenii saharnogo diabeta 2 tipa.* Moscow: Dipak; 2010.]
- Ahren B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm.* 2010;84:203-220. doi: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00007-2
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29(1):46-52. doi: 10.1007/BF02427280
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368(9548):1696-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
- Boden G, Cheung P, Mozzoli M, Fried SK. Effect of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003;52(6):753-759. doi: 10.1016/S0026-0495(03)00055-6
- Potashman MH, Duggan ME. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design. *J Med Chem.* 2009;52(5):1231-1246. doi: 10.1021/jm8008597
- Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2076-2082. doi: 10.2337/dc12-0199
- He YL, Yamaguchi M, Ito H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(9):582-595. doi: 10.5414/CP48582
- El-Ouaghlidi A, Rehling E, Holst JJ, et al. The Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Vildagliptin Does Not Accentuate Glibenclamide-Induced Hypoglycemia but Reduces Glucose-Induced Glucagon-Like Peptide 1 and Gastric Inhibitory Polypeptide Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4165-4171. doi: 10.1210/jc.2006-1932
- Бирюкова Е.В. Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №1 – С.81-84. [Biryukova EV. Clinical implementation of vildagliptin: data from recent studies comparing incretin-based medications. *Diabetes mellitus.* 2014;17(1):81-84] doi: 10.14341/DM2014181-84
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):447-452. doi: 10.1210/jc.2003-031005
- Abbot WG, Howard BV, Ruotolo G, Ravussin E. Energy expenditure in humans: effects of dietary fat and carbohydrate. *Am J Physiol.* 1990;258(2 Pt 1):E347-351.
- Macaulay M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1578-1585. doi: 10.1210/jc.2014-3794
- Mathews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(9):780-789. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x
- Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(9):2049-2057. doi: 10.1007/s00125-006-0340-2
- Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):846-852. doi: 10.1210/jc.2008-1400

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com