

АЛОГЛИПТИН –

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4

С ФОКУСОМ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ

Сахарный диабет 2-го типа и его хронические осложнения являются одной из глобальных проблем, с которой сталкивается мировое сообщество. Продолжается поиск сахароснижающих препаратов с минимальным риском развития нежелательных явлений, таких как гипогликемия и прибавка массы тела. В данном обзоре обсуждается новый препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 алоглиптин. Результаты клинической оценки эффективности и безопасности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в виде монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами дают дополнительные преимущества в коррекции гипергликемии.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
ингибитор дипептидилпептидазы-4
алоглиптин

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – тяжелое и прогрессирующее заболевание, клинические проявления и осложнения которого обусловлены хронической гипергликемией [1]. Российская Федерация уже входит в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают СД [2]. Эксперты IDF к 2035 г. прогнозируют увеличение количества больных на 55% – до 592 млн [3].

Микро- и макрососудистые осложнения СД 2-го типа – одна из самых актуальных проблем здравоохранения, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество. Скачкообразное увеличение распространенности СД вносит существенный вклад в увеличение общих расходов [4].

В настоящее время целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) устанавливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, рисков развития гипогликемий. Помимо модификации образа жизни, что является основой терапии СД 2-го типа при любом исходном уровне HbA1c, для снижения уровня глюкозы в крови используются разные классы сахароснижающих препаратов. Для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД 2-го типа выбор должен быть отдан препаратам с минимальным побочным эффектом. Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток, низкий риск гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, способность контролировать массу тела), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2-го типа [5]. Было пока-

зано, что некоторые ДПП-4 превосходят традиционные пероральные гипогликемические препараты в плане эффективности и переносимости [6–9].

ИНКРЕТИНОВЫЙ ЭФФЕКТ

ГПП-1 занимает центральное место среди инкретинов в поддержании нормального углеводного обмена. Инкретиновый эффект – глюкозозависимая секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы – был впервые описан двумя независимыми учеными (Elrick, McIntyre) еще в 1964 г. [10].

В различных исследованиях показано, что в патогенезе СД 2-го типа важную роль играют не только инсулинорезистентность и относительная/абсолютная недостаточность инсулина, но и нарушения, связанные с системой инкретинов. У пациентов с СД 2-го типа при проведении глюкозотолерантных тестов отсутствовал или был снижен на 20–30% инкретиновый эффект [11].

ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой деградации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы – ДПП-4. В настоящее время наиболее перспективным в коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа является применение препаратов, эффект которых связан с действием инсулинотропного гормона ГПП-1: резистентных к действию ДПП-4 миметиков и аналогов ГПП-1, также ингибиторов фермента ДПП-4 с целью увеличения времени действия ГПП-1 [12].

Ныне доступные ингибиторы ДПП-4, известные также как глиптины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин), представляют собой мелкие молекулы, применяемые перорально. Они имеют сходные данные по клинической эффективности и профилю безопасности для пациентов с СД 2-го типа. Основные отличия между пятью глиптинами заключаются в силе, степени селективности, биодоступности при приеме внутрь, продолжительности периода полужизни, уровне связывания с белками плазмы, метаболизме, наличии активных или

неактивных метаболитов, путях экскреции из организма, необходимости коррекции дозы при почечной и печеночной недостаточности, а также в наличии потенциальных лекарственных взаимодействий [13].

К положительным эффектам ингибиторов ДПП-4 относятся улучшение функции β -клеток, глюкозозависимая секреция инсулина, подавление выработки глюкагона, в т. ч. внепанкреатические свойства, такие как замедление опорожнения желудка и подавление аппетита [14]. Глюкозозависимый эффект снижает риск развития гипогликемии, что особенно важно, учитывая данные исследования ACCORD, по результатам которого сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами [15]. Исходы исследования ACCORD ни в коем случае не являются основанием для отказа от интенсивного контроля гликемии, но еще раз акцентируют внимание на необходимости более разумного подхода к формированию целевой категории пациентов и индивидуализации целей терапии в зависимости от тяжести их состояния, наличия осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [16].

Исследования по влиянию ингибиторов ДПП-4 на возможность предотвращения утраты функции β -клеток носят обнадеживающий характер. Экспериментально на животных доказано, что иДПП-4 обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β -клеток поджелудочной железы у мышей на диете, богатой жирами, после введения стрептозотоцина [17].

АЛОГЛИПТИН

Алоглиптина бензоат – ингибитор ДПП-4, обладающий высокой селективностью в отношении этого фермента. На сегодняшний день алоглиптин считается самым селективным из всех представленных ингибиторов ДПП-4 [18]. Селективность представлена в виде IC_{50} : $nM \pm SEM$ (IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования, SEM – стандартная ошибка среднего, nM – наномоль). В плазме алоглиптин находится преимущественно в свободном состоянии, только 20% связывается с белками. Период полураспада максимально рекомендованной дозы (25 мг/сут) составляет примерно 21 ч. По данным, полученным *in vitro*, показано, что алоглиптин подвергается ограниченному метаболизму в печени при участии ферментов CYP2D6 и CYP3A4B с образованием активного метаболита M-I (<1%) и неактивного метаболита M-II (<6%). Препарат в неизменном виде выводится преимущественно почками (около 70%) [19].

Экспериментально показано, что алоглиптин ингибирует ДПП-4 дозозависимо на 28–82%, повышая плазменный уровень ГПП-1 в 3,2–6,4 раза после двух дней применения, а также снижает уровень глюкагона на 23–26% через 4 нед. [20]. Алоглиптин также улучшал нарушенную толерантность к глюкозе у экспериментальных животных с резистентностью к препаратам – производным сульфонилмочевины [21]. Кроме того, алоглиптин уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1 β



Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёсших острый коронарный синдром⁴
- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля⁵

¹ Kodimuthali A, et al. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2010;6:71. ² Baetta R. and Corsini A. *Drugs*, 2011; 71(11):1441-1467. ³ По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2015). ⁴ Vague WB, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 1327-1335. ⁵ Del Prato S, et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 664-B.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. **МНН:** Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 12.5, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимается внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12.5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функциональный класс III-IV; тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, насморк. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы:
февраль, 2016

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 932 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru



в атеросклеротических бляшках у мышей с СД 2-го типа [22], что может способствовать замедлению прогрессирувания атеросклероза.

Эффективность алоглиптина изучалась как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. И во всех исследованиях продемонстрировано клинически значимое улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. В ходе 26-недельного рандомизированного контролируемого исследования пациентов, не достигших целевого показателя HbA1c, показано, что в среднем уровень HbA1c значимо снизился при приеме алоглиптина 12,5 мг (-0,56%; $p < 0,001$) и 25 мг (-0,59%; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Значимое снижение HbA1c выявлено уже к 4-й нед. ($p < 0,001$). К 26-й нед. снижение глюкозы плазмы натощак было более выражено при приеме алоглиптина по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и отмечено уже через 1 нед. ($p \leq 0,002$) [23]. В другом исследовании пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа выявлено, что назначение алоглиптина в дозе 12–25 мг также эффективно снижает HbA1c, как и доказавшая свою эффективность низкокалорийная японская диета [24].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании пациентов с СД 2-го типа, не достигших адекватного гликемического контроля на стабильной дозе метформина (в среднем 1 847 мг/сут), изучалась эффективность и безопасность добавления 25 мг алоглиптина к терапии [25]. К 26-й нед. выявлено снижение уровня HbA1c в среднем на 0,6% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Анализ показал, что вне зависимости от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, массы тела в группе алоглиптина уровень HbA1c снизился гораздо сильнее, чем в группе плацебо. Причем уже через неделю после начала терапии выявлялось улучшение уровня гликемии натощак ($p < 0,001$), которое сохранялось на протяжении всего периода терапии.

Профиль безопасности комбинированной терапии оценивался в исследовании R.E. Pratley и соавт. [26] у пациентов на фоне монотерапии глибенкламидом (5–10 мг/сут). Добавление к терапии алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг в день привело снижению показателя HbA1c к концу исследования на -0,38 и -0,52% от исходного соответственно по сравнению с +0,01% в группе плацебо ($p < 0,001$).

В связи с прогрессирующим снижением β -клеточной функции поджелудочной железы у больных СД 2-го типа возникает необходимость инсулинотерапии. Практически через 10 лет после установленного диагноза СД 2-го типа потребность в инсулине возникает у 60–70% пациентов. В связи с этим крайне актуальна оценка эффективности и безопасности добавления алоглиптина к терапии инсулином пациентов с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии на моноинсулинотерапии или инсулинотерапии в комбинации с метформином [13].

Еще в одном 26-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность добавления алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг в день к инсулинотерапии в сочетании с метформином или без него [27]. Показано, что в среднем уровень HbA1c снизился в группе 12,5 мг алоглиптина на

0,63%, в группе 25,0 мг алоглиптина – на 0,71%, а в группе плацебо – только на 0,13% ($p < 0,001$). При этом доза инсулина на протяжении исследования оставалась неизменной. Как и во всех предыдущих исследованиях, значимое снижение HbA1c было достигнуто к 4-й нед. лечения ($p < 0,001$ при сравнении с плацебо) и сохранялось до конца исследования.

В двухлетнем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, сравнивающем эффективность алоглиптина и глипизид при добавлении к монотерапии метформином, показан устойчивый сахароснижающий эффект алоглиптина на протяжении 2-летнего периода лечения, который не уступает глипизиду [28]. Нужно также отметить, что терапия алоглиптином сопровождалась большей безопасностью относительно риска развития эпизодов гипогликемий, несмотря на небольшие дозы глипизид (в среднем 5,2 мг).

АЛОГЛИПТИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Учитывая результаты некоторых исследований с применением препаратов, часто используемых у пациентов с СД 2-го типа (сахароснижающих, гиполипидемических, снижающих массу тела) касательно нежелательных эффектов, в т. ч. сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловлена необходимость взвешенной оценки безопасности всех новых лекарственных средств, особенно их потенциального сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы ДПП-4, помимо улучшения углеводного обмена, обладают также некоторыми ангиопротективными эффектами, такими как противовоспалительный, антиатеросклеротический, улучшают функцию эндотелия, снижают артериальное давление и уменьшают выраженность альбинурии, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений [29].

Известно, что дисфункция эндотелия наблюдается на ранних стадиях развития атеросклероза у пациентов с СД. На дисфункцию эндотелия влияет также постпрандиальная гиперлипидемия. Получены данные о гиполипидемическом эффекте ингибиторов ДПП-4. Выявлено, что некоторые представители ингибиторов ДПП-4 достоверно снижают постпрандиальные уровни холестерина и триглицеридов [30, 31].

Сердечно-сосудистые эффекты алоглиптина оценивались в исследовании EXAMINE [32]. В нем было 5 380 пациентов с СД 2-го типа (с HbA1c при скрининге 6,5–11,0% на гипогликемической таблетированной терапии или 7,0–11,0% при наличии инсулина) и перенесенным за 15–90 дней до включения острым коронарным синдромом. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптином или плацебо в дополнение к имеющейся сахароснижающей терапии и средствам вторичной профилактики кардиоваскулярных событий. Медиана периода наблюдения составила 18 мес. Экспертиза всех смертельных исходов проведена независимым комитетом из Cleveland Clinic Foundation. Анализ результатов исследо-

вания показал, что у пациентов с СД 2-го типа с недавно перенесенным острым коронарным синдромом частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и urgentной реваскуляризации – в связи с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией на фоне терапии алоглиптином была не выше по сравнению с плацебо. Алоглиптин продемонстрировал также преимущество в отношении снижения HbA1c (на -0,33% в группе алоглиптина и +0,03% – в группе плацебо, $p < 0,001$). Частота развития нежелательных явлений была сопоставима в группах.

В отличие от SAVOR-TIMI (Саксаглиптин), где отмечено достоверное повышение показателя «госпитализация вследствие сердечной недостаточности» (на 27%) [33], в исследовании EXAMINE (Алоглиптин) данное повышение статистически недостоверно [32]. Таким образом, добавление алоглиптина к сахароснижающей терапии оказа-

лось безопасным в отношении риска развития нового сердечно-сосудистого события.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика СД 2-го типа и своевременное назначение терапии приводят к значительному улучшению гликемического контроля. Контроль гликемии без повышения риска развития гипогликемии является единственным способом предотвратить или отсрочить развитие тяжелых сосудистых осложнений СД. Высокоselectивный ингибитор ДПП-4 алоглиптин является еще одним достойным сахароснижающим препаратом, применение которого сопровождается достоверным снижением гликемии и низким риском развития гипогликемий. Применение алоглиптина у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний не сопряжено с развитием новых событий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Buse JB. Progressive use medical therapies in Type 2 diabetes. *Diabetes spectrum*, 2000, 13(4): 211-228.
2. IDF Diabetes Atlas, 5th edition, 2011.
3. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition, 2013.
4. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1033-1046.
5. Inzucchi SE, McGuire DK: New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation*, 2008, 117: 574-584.
6. Ji LN, Pan CY, Lu JM, Li H, et al. VISION Study Group: Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin up-titration in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: study design and rationale of the vision study. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 118.
7. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D et al: Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 157-166.
8. Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 613-622.
9. Takihata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 455-462.
10. Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов. *РМЖ*, 2006, 26. 1867-1871.
11. Трунина Е.Н., Петунина Н.А. Чорбинская С.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопroteкции. *Сахарный диабет*, 2011: 2-59.
12. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*, 1995, 44: 1126-1131.
13. Мкртумян А.М. Алоглиптин – эффективный и безопасный ингибитор дипептидилпептидазы-4 в терапии больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*, 2015, 5. 12-19.
14. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*, 2004, 53: 2181-2189.
15. Gerstein H, Miller M, Byington R et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-59.
16. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*, 2009, 119: 351-357.
17. Poucher SM, Francis J, Vickers S et al. Preservation of pancreatic beta cell mass in high fat-fed STZ treated mice by the Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors saxagliptin and sitagliptin. *EASD*, 2010, 567-P.
18. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013, 7: 989-1001.
19. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30(3): 499-512. PMID: 18405788. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.004.
20. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, et al. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588: 325-32.
21. Asakawa T, Moritoh Y, Kataoka O, et al. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin (SYR-322), is effective in diabetic rats with sulfonylurea-induced secondary failure. *Life Sci*, 2009, 85: 122-6.
22. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of Glucosylated Insulinotropic Polypeptide and Truncated Glucagon-like Peptide-1 in-vitro and in-vivo by Dipeptidyl Peptidase-IV. *Endocrinology*, 1995, 136: 3585-3596.
23. DeFranzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2008, 31: 2315-7.
24. Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine*, 2012, 41: 435-41.
25. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q for the Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2009, 63: 46-55.0
26. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11(2): 167-176. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x.
27. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11(12): 1145-1152. PMID: 19758359. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01124.x.
28. Del Prato S, Camisasca R, Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21-25, 2013.
29. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Cardiol.*, 2012, 109(11): 1681-1685.
30. Pederson RA, Kieffer TJ, Pauly R et al. The enteroinsular axis in dipeptidyl peptidase IV-negative rats. *Metabolism*, 1996, 45: 1335-1341.
31. Matikainen N, Taskinen MR. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 2012, 30(6): 756-757.
32. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335. PMID: 23992602. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
33. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(14): 1317-26.