

В.К. БАЙРАШЕВА^{1,2}, А.Ю. БАБЕНКО^{1,2}, д.м.н., А.А. БАЙРАМОВ¹, д.м.н., С.Г. ЧЕФУ², к.б.н., И.С. ШАТАЛОВ³, И.Ю. ПЧЕЛИН⁴, к.м.н., А.Н. АРЕФЬЕВА², Е.Н. ГРИНЕВА^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Институт эндокринологии, Санкт-Петербург

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России

³ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА ДПП-4 ВИЛДАГЛИПТИНА

Диабетическая нефропатия (ДН) является грозным осложнением сахарного диабета (СД), повышающим инвалидизацию и смертность. Накоплены данные, в основном экспериментальные, что ингибиторы ДПП-4 обладают негликемическими тканевыми эффектами, включая нефропротективные. Клинических данных, подтверждающих эти эффекты, недостаточно. Это делает актуальным изучение влияния иДПП-4 на почечную функцию у пациентов с СД 2-го типа.

С целью изучения эффектов иДПП-4 вилдаглиптина на гликемические, метаболические и почечные параметры у пациентов с СД 2-го типа с ХБП 1–2, получающих инсулинотерапию, обследовано 44 пациента, рандомизированных продолжить терапию инсулином или получать дополнительно к инсулину вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут, с оценкой результатов через 6 месяцев.

В группе терапии вилдаглиптином произошло достоверное снижение HbA1c, постприандальной гликемии, диастолического АД, индекса HOMA-IR, потребности в инсулине и снижение частоты гипогликемий. Также в этой группе отмечалась положительная динамика показателей гломерулярной функции почки – значимое уменьшение альбуминурии, а также достоверное повышение рСКФ по цистатину С и снижение экскреции коллагена IV типа. Полученные данные свидетельствуют как о ранее подтвержденном в клинических исследованиях положительном влиянии вилдаглиптина на метаболический статус, показатели гликемии и гемодинамики, так и о независимой от гликемических эффектов способности вилдаглиптина тормозить развитие гломерулярной дисфункции у пациентов с СД 2-го типа и начальными проявлениями ДН.

Ключевые слова: вилдаглиптин, нефропротекция, диабетическая нефропатия, экскреция коллагена IV типа, СКФ по цистатину С.

V.K. BAYRASHEVA^{1,2}, A.Y. BABENKO^{1,2}, MD, A.A. BAYRAMOV¹, MD, S.G. CHEFU², PhD in biology, I.S. SHATALOV³, I.Y. PCHELIN⁴, PhD in medicine, A.N. AREFIEVA², E.N. GRINEVA^{1,2}, MD, Prof.

¹ Almazov Federal North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Institute of Endocrinology, Saint-Petersburg

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ St.-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics

⁴ Saint-Petersburg State University

PROSPECTS OF NEPHROPROTECTION AGAINST TYPE 2 DIABETES USING THE DPP-4 INHIBITOR VILDAGLIPTIN

Diabetic nephropathy (DN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM), which increases morbidity and mortality. Accumulated evidence, mostly experimental ones that DPP-4 inhibitors have non-glycemic tissue effects including renal protection. Clinical data confirming these effects are insufficient. This makes it relevant to study the influence of iDPP-4 on the renal function in patients with Type 2 diabetes.

To study the effects of iDPP vildagliptin on glycemic, metabolic and renal parameters in patients with type 2 diabetes with CKD 1–2 receiving insulin therapy 44 patients were randomized to continue therapy with insulin or insulin + vildagliptin at a dose of 50 mg/day, with the evaluation of results in 6 months.

In group of vildagliptin therapy a significant decrease of HbA1c, postprandial glycemia, diastolic blood pressure, HOMA-IR, insulin demand and a reduction in the frequency of hypoglycemia occurred. The positive dynamics of indicators of glomerular functions of the kidney were noted in this group - a significant reduction in albuminuria and a significant increase in eGFR by cystatin C and decreased urinary excretion of type IV collagen. The findings suggest the positive effect of vildagliptin on metabolic status and indicators of glycaemia and hemodynamics as earlier confirmed in clinical studies and the ability of vildagliptin independent from glycemic effects to slow the development of glomerular dysfunction in patients with type 2 diabetes and the initial manifestations of DN.

Keywords: vildagliptin, nephroprotection, diabetic nephropathy, urinary excretion of type IV collagen, eGFR by cystatin S.

В арсенале эндокринологов на сегодняшний день имеется широкий перечень сахароснижающих препаратов (ССП) и их комбинаций для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го (СД2) типа [1, 2]. Несмотря на достаточно высокую эффективность ССП в отношении компенсации гликемии [3], риск развития

сосудистых осложнений диабета, в частности диабетической нефропатии (ДН), остается высоким [4]. Произшедшая смена парадигмы лечения СД 2-го типа с глюкоцентрической на пациенто-направленную [5] предполагает поиск оптимальной лечебной тактики, в том числе с позиции влияния на почечную функцию [6].

Разработка перспективных групп ССП с принципиально новыми механизмами действия, включая плейотропные эффекты на почку, дает надежду на изменение этой ситуации [7]. Особое место среди них принадлежит ингибиторам дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Сахароснижающий эффект этой группы ССП связан с влиянием на баланс кишечных гормонов инкретинов посредством ингибирования разрушающего их фермента ДПП-4 [8, 9]. В настоящее время научно подтверждено, что инкретины, вырабатываясь в ответ на прием пищи, почти на $\frac{3}{4}$ определяют постпрандиальную секрецию инсулина [8, 10].

Клинически важно, что наблюдаемое у иДПП-4 привлекательное глюкозозависимое влияние на секрецию инсулина и глюкагона обуславливает сахароснижающий эффект без риска гипогликемий, даже в сочетании с инсулинотерапией [8, 11, 12]. Так, крупные метаанализы продемонстрировали эффективное сахароснижающее действие и хорошую переносимость ингибиторов ДПП-4 при отсутствии серьезных побочных эффектов [1, 11, 13, 14].

Кроме того, у препаратов этой группы обнаружены позитивные негликемические эффекты [15, 16], в том числе на почечную функцию. Последние связывают как с воздействием на рецепторы ГПП-1, обнаруженные в почечной ткани [17, 18], так и с независимым от инкретинов действием [15, 19, 20]. Так, ДПП-4, циркулирующая в крови, участвует в деградации ряда нейропептидов, гормонов, регуляторных пептидов, цитокинов и ростовых факторов [9, 21], обладающих натрийуретическими, противовоспалительными, антиоксидантными, вазодилатирующими и иммуномодуляторными свойствами [22, 23]. Кроме того, ДПП-4 экспрессируется на поверхности лимфоцитов, а также эпителиоцитов и эндотелиоцитов, в том числе проксимальных канальцев и клубочковых капилляров соответственно [24–26]. Таким образом, ГПП-1-независимые плейотропные эффекты иДПП-4 на почку могут реализовываться как через изменение содержания в крови разнообразных субстратов фермента [22], так и при непосредственном контакте препаратов с почечными структурами, экспрессирующими ДПП-4.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные, в которых продемонстрированы плейотропные почечные эффекты практически у всех представителей иДПП-4 [27–32], указывают, вероятнее всего, на класс-эффект в отношении почечной функции [19, 33]. Большинство этих исследований касаются саксаглиптина и линаглиптина [34]. Тем не менее, несмотря на сходство иДПП-4 в выраженности их терапевтической эффективности, имеются отличия в продолжительности их действия, путях метаболизма в организме, в степени ингибирования фермента ДПП-4 и уровне селективности [35, 36], что может отразиться на возможных различиях в проявлении их потенциальных нефропротективных эффектов в реальной клинической практике. Так, до конца остается неясным, имеют ли преимущества в отношении нефропротекции те иДПП-4, элиминация которых происходит в основном через почки (ситаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин) [36].

О наличии у вилдаглиптина значимых нефропротективных свойств свидетельствует немалое количество экспериментальных исследований на моделях почечной дисфункции диабетического и недиабетического генеза [27, 28, 37–39], а также работы на клеточной культуре [30]. Была показана способность вилдаглиптина, независимо от сахароснижающего действия, замедлять прогрессирование повреждения клубочков почек за счет снижения альбуминурии, протеинурии и повышения СКФ, что проявлялось в уменьшении толщины гломерулярной базальной мембраны, степени гломерулосклероза и интерстициального фиброза. В работе Liu WJ et al. было продемонстрировано, что нефропротективный эффект вилдаглиптина реализовывался, по крайней мере, отчасти через активацию рецепторов ГПП-1 в почечной ткани, тем самым оказывая антипролиферативное действие и уменьшая проявления оксидативного стресса [37].

Несмотря на то что вилдаглиптин, согласно размещенной 30.03.2016 г. информации на сайте www.pharmaceutical-technology.com, входит в десятку самых продаваемых сахароснижающих препаратов во всем мире, а эффективность и безопасность применения препарата, в том числе у особой, в плане кардиоваскулярных рисков, категории пациентов – пожилого возраста и с тяжелой почечной дисфункцией (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) – доказана в объединенных анализах, систематических обзорах и метаанализах [40–44], клинические исследования, оценивающие нефропротективные эффекты вилдаглиптина, немногочисленны [45–47].

Так, в пилотном исследовании Tani S. et al., включавшем 47 пациентов с СД2 с нецелевыми показателями гликемии на различных пероральных ССП и умеренными проявлениями почечной дисфункции (ДН ХБП С1–2, А1–2 стадии), продемонстрировано, что добавление в терапию вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 2 месяцев приводило к значимому снижению альбумин-креатининового соотношения (на 44,6%). При этом СКФ, рассчитанная по креатинину по формуле MDRD, практически не изменялась [46]. Однако в исследовании Levey AS et al. было продемонстрировано, что формула CKD-EPI при расчете СКФ дает меньше отклонений по сравнению с формулой MDRD, особенно при несниженных значениях СКФ [48]. С 2013 г. расчет клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI при ожидаемых значениях СКФ > 60 мл/мин, признан более предпочтительным по сравнению с использованием формулы MDRD [49]. В более длительном исследовании Xidakis D. et al. также была продемонстрирована способность вилдаглиптина достоверно снижать альбуминурию, однако данный эффект был отмечен только у пациентов с ранними стадиями ДН и не наблюдался при ХБП А3 [45]. Результаты этой работы перекликаются с исследованием Watanabe M. et al., включавшем более ста пациентов с разной степенью ХБП, в т. ч. и пациентов с терминальной ХПН. В работе не сообщается о показателях гликемического контроля и предшествующей сахароснижающей терапии, однако также продемонстрировано снижение альбуминурии на начальных стадиях ДН при назначении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут на 6 месяцев [47].

Тем не менее данные исследования выполнены без групп сравнения, введение которых позволяет исключить спонтанное снижение альбуминурии, которое в силу особенностей естественного течения ДН возможно у 30% пациентов [50]. Однако эти пилотные данные, а также результаты экспериментальных исследований, выполненных в том числе и нашим коллективом, позволяют предположить, что вилдаглиптин способен оказывать позитивное влияние на клубочки почки, и это влияние наиболее значительно на относительно ранних стадиях диабетического поражения почек. Кроме того, по-прежнему остается открытым вопрос исследования плейотропных почечных эффектов вилдаглиптина у пациентов с относительно компенсированным СД2, а также получающих инсулинотерапию.

Для изучения влияния вилдаглиптина на почечную функцию у пациентов с СД2 с близкими к целевым показателями гликемии на терапии инсулином и отсутствием необратимых стадий ДН был выбран перспективный с позиции раннего выявления ДН мочевого маркер – экскретируемый коллаген IV типа, который у пациентов с СД2 повышается уже на стадии нормоальбуминурии [51–55]. Коллаген IV типа является компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев нефрона, а также является структурной составляющей мезангиального матрикса. В ряде работ была показана корреляция экскреции коллагена IV типа со степенью мезангиальной экспансии и повреждения клубочков нефрона при СД 2-го типа [56, 57], что позволяет рассматривать этот показатель в качестве маркера гломерулярной дисфункции [58]. Кроме того, в качестве более валидного показателя клубочковой фильтрации был выбран расчет СКФ по уровню цистатина С, используя формулу CKD-EPI [59]. В доступной литературе мы не обнаружили исследований по влиянию вилдаглиптина на экскрецию коллагена IV типа и СКФ по цистатину С.

Цель исследования: оценить динамику показателей функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, на фоне добавления терапии вилдаглиптином в течение 6 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое проспективное рандомизированное исследование было включено 47 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, с уровнем гликированного гемоглобина, близким к индивидуальному целевому значению. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола №64 от 10.04.2013).

В исследование включались мужчины и женщины европеоидной расы в возрасте от 45 до 70 лет с СД2, получающие монотерапию инсулином в субфизиологической дозе, согласно следующим критериям:

- гликированный гемоглобин < 7,5%;
- отсутствие тяжелых микрососудистых осложнений СД2;
- расчетная СКФ по креатинину (рСКФ), рассчитанная по формуле CKD EPI, ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [KDIGO];

- концентрация альбумина в утренней порции мочи < 200 мг/л, корректная диагностика персистирующей альбуминурии;

- смешанный характер питания;
- документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследования были:

- гиперчувствительность к вилдаглиптину;
- любые острые состояния;
- первично-почечная патология;
- плохо или некорректируемая артериальная гипертензия и дислипидемия;
- анемия средней и тяжелой степени;
- использование нефротоксичных препаратов менее чем за 6 мес. до начала исследования, регулярный прием НПВС;
- ожирение III степени;
- ХСН III–IV ф.к. по NYHA, инфаркт миокарда, ОНМК в анамнезе менее 6 мес. до начала исследования;
- онкологический анамнез, терапия иммуносупрессорами.

Участникам исследования были даны рекомендации по соблюдению прежнего водно-солевого режима и режима физической активности. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб и истории заболевания, осмотр, измерение АД, тощакового и постпрандиального уровня глюкозы крови, расчет индекса массы тела (ИМТ).

Все включенные в исследование пациенты с СД2 были рандомизированы получать дополнительно к инсулину терапию вилдаглиптином в дозе 50 мг/сут или продолжать монотерапию инсулином в течение последующих 6 месяцев.

Ежемесячно осуществлялся телефонный опрос пациентов, при необходимости производилась коррекция доз и режима введения инсулина. В течение этого времени была оценена динамика показателей углеводного обмена (тощаковая и постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин (HbA1c, с использованием ВЭЖХ на анализаторе Bio Rad d10, США), инсулин (Roche, Франция) с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Фиксировалась частота развития гипогликемических эпизодов. Оценивалась динамика показателей липидного обмена (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), мочевины, цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), креатинин сыворотки и уровни альбумина и креатинина в утренней порции мочи (с расчетом альбумин-креатининового соотношения (АКС)), определяемых с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция. На основании полученных значений рассчитывались показатели рСКФ по креатинину (рСКФкр) и рСКФ по цистатину С (рСКФцис) по формуле CKD-EPI [49]. Кроме того, методом иммуноферментного анализа определялась экскреция коллагена IV типа с мочой (на анализаторе ELx 800 Bio TEK, США) с использованием ИФА-набора BCM Diagnostics, США, рассчитывалось соотношение к креатинину мочи.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и SPSS 20.0 (SPSS Inc., США).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа в сравниваемых группах

Показатель	Сравниваемые группы пациентов	Группа терапии инсулином n = 21	Группа терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23	Уровень значимости Р*
Возраст (годы)		60,05 ± 6,13	60,8 ± 5,2	0,67
Мужской пол, %		42,9%	39,1%	0,80
Продолжительность СД2, годы		10,52 ± 4,84	9,7 ± 3,6	0,50
Глюкоза крови натощак, ммоль/л		6,9 ± 1,5	6,93 ± 0,5	0,08
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л		8,8 ± 1,6	8,2 ± 1,6	0,38
HbA1c, %		7,16 ± 0,55	7,24 ± 0,35	0,55
Суточная доза инсулина		40,48 ± 13,1	38,4 ± 12,8	0,50
Частота гипогликемических эпизодов (в месяц)		1,29 ± 1,11	1,21 ± 0,81	0,87
Индекс НОМА-IR		7,36 ± 2,69	7,42 ± 1,98	0,013
ИМТ, кг/м ²		31,59 ± 4,31	32,1 ± 2,4	0,57
Диабетическая непролиферативная ретинопатия, %		38,1%	30,4%	0,85
Диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей, %		80,95%	82,6%	0,89
Диабетическая нефропатия, ХБП стадия А 2, %		42,9%	47,8%	0,95
Общий холестерин, ммоль/л		5,52 ± 0,93	5,4 ± 0,9	0,81
Триглицериды, ммоль/л		1,52 ± 0,49	1,54 ± 0,46	0,82
АД систолическое, мм рт. ст.		131,3 ± 10,89	132,9 ± 9,0	0,56
АД диастолическое, мм рт. ст.		78,57 ± 7,37	80,4 ± 6,4	0,25
Мочевина, ммоль/л		5,68 ± 1,32	5,01 ± 1,03	0,07
Гемоглобин, г/л		137,6 ± 11,02	133,5 ± 9,5	0,19
Курение, %		33,3%	26,1%	0,59
Прием иАПФ/БРА, %		76,19%	82,6%	0,59
Анамнез сердечно-сосудистых событий, %		52,38%	47,82%	0,76

* Сравнение количественных показателей производилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 .

Таблица 2. Показатели почечной функции у пациентов, оцененные после рандомизации в исследуемые группы

Показатель	Сравниваемые группы пациентов	Группа терапии инсулином n = 21	Группа терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23	Уровень значимости Р*
Диабетическая нефропатия, ХБП стадия А 2, %		42,9%	47,8%	0,95
Альбумин-креатининовое соотношение, мг/г		61,68 ± 66,7	55,5 ± 74,8	0,68
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²		77,08 ± 11,1	76,0 ± 15,5	0,62
рСКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²		87,3 ± 16,67	92,9 ± 13,9	0,29
Мочевина сыворотки, ммоль/л		5,68 ± 1,32	5,01 ± 1,03	0,07
Соотношение экскреции коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г		4,71 ± 2,74	4,6 ± 2,9	0,29

* Сравнение количественных показателей производилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 .

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

44 пациента завершили исследование (21 – в группе терапии инсулином и 23 – в группе терапии инсулином и вилдаглиптином).

В *таблице 1* представлена клиническая характеристика пациентов с СД2 в сравниваемых группах.

Группы были сопоставимы по половозрастным и антропометрическим показателям. Средний возраст пациентов в обеих группах составил около 60 лет, преобладали женщины, с чем, возможно, связан и невысокий процент курящих в группах (около 30%). Продолжительность СД2 (с момента официальной постановки на учет к эндокринологу) была около 10 лет. Распространенность артериальной гипертензии составила около 80% в обеих группах, по поводу чего все пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Примечательно, что все пациенты, у которых ранее выявлялась альбуминурическая стадия ДН (ХБП стадия А2, распространение которой в исследуемых группах было сопоставимо и составило около 45%), получали нефропротективную терапию иАПФ или сартанами. Кроме того, сравниваемые группы были сопоставимы по основным параметрам, характеризующим метаболический статус и состояние углеводного обмена, за исключением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, который был достоверно выше у пациентов, рандомизированных в группу вилдаглиптина. Кроме того, частота встречаемости диабетической нефропатии в стадии умеренно повышенной альбуминурии и кардиоваскулярная патология (ИБС, перенесенные в прошлом острый инфаркт миокарда/реvascularизация миокарда и/или ОНМК/ТИА) также статистически не отличались в группах сравнения при сопоставимых показателях системной гемодинамики и получаемой антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Результаты исследования функции почек при первом лабораторном обследовании приведены в *таблице 2*. Сравниваемые группы были сопоста-

вимы по значениям основных показателей почечной функции, оцениваемых в рутинной диабетологической практике. Кроме того, пациенты обеих групп статистически не отличались по уровню экскреции коллагена IV типа с мочой. В ряде работ с участием пациентов с СД2 была показана сильная линейная зависимость экскреции коллагена IV и уровня экскреции альбумина [58]. Таким образом, поскольку сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по уровню экскреции альбумина, отмечалось также отсутствие достоверной разницы в уровне мочевого коллагена IV типа, скорректированного по креатинину мочи. Полученные результаты подтверждают данные о том, что этот показатель, наряду с альбуминурией, является чувствительным маркером гломерулярной дисфункции при диабете.

Между тем обращала на себя внимание значимая разница, выявленная при определении СКФ, рассчитанной различными методиками, – по креатинину и цистатину С.

Это также не противоречит литературным данным, поскольку уровень цистатина С, по сравнению с креатинином, является более надежным биохимическим индикатором нарушения фильтрационной почечной функции в отличие от креатинина, значимо не зависящим от пола, возраста, расы, мышечной массы, особенностей питания и физической активности [59].

В *таблицах 3 (А и Б)* отражена динамика показателей углеводного обмена, липидного спектра и АД через 6 месяцев после начала исследования. Как видно из диаграммы *таблицы 3 (Б)*, в группе пациентов, которые были рандомизированы в группу монотерапии инсулином, не произошло достоверного изменения представленных показателей. Обращало на себя внимание значимое снижение частоты гипогликемических эпизодов (-19,6%, $p = 0,18$), оказавшееся, однако, статистически недостоверным. Несмотря на отсутствие существенного изменения

Таблица 3А. Динамика вЧСРБ, метаболических, гемодинамических и показателей гликемического контроля за 6 месяцев у пациентов с СД2, рандомизированных в группу комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином

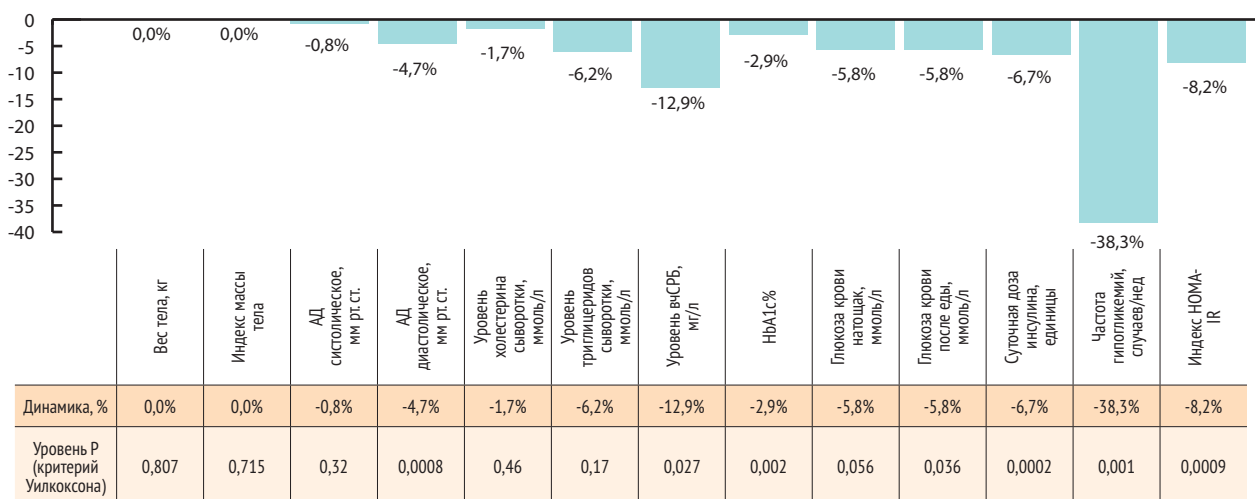
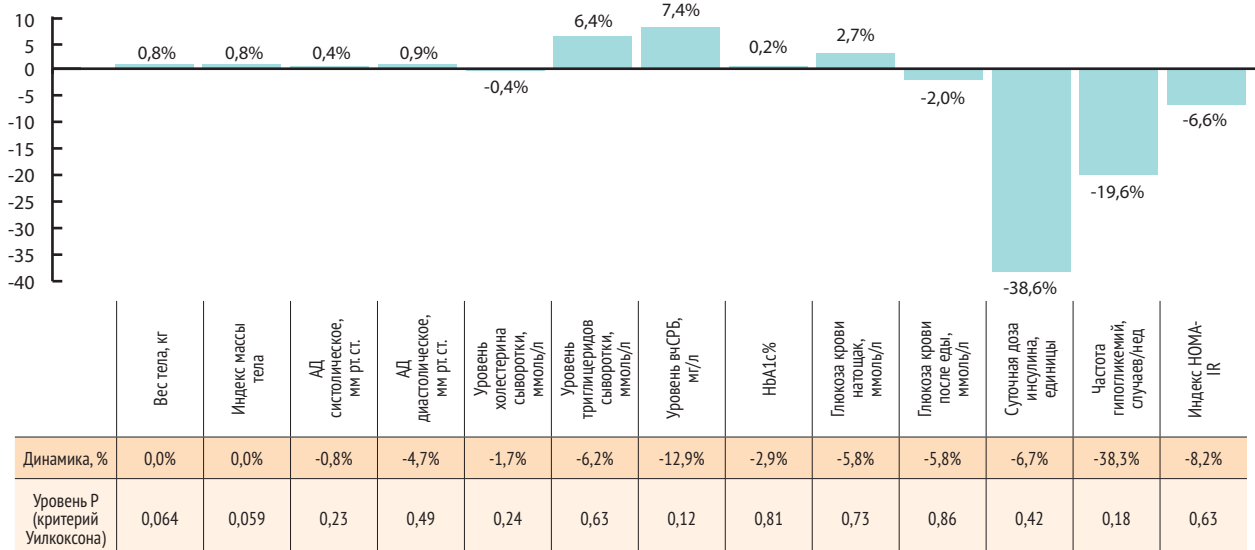


Таблица 3Б. Динамика вЧСРБ, метаболических, гемодинамических и показателей гликемического контроля за 6 месяцев у пациентов с СД 2-го типа, рандомизированных в группу монотерапии инсулином



суточных доз инсулина ($-1,6\%$, $p = 0,42$), уменьшение частоты гипогликемий частично удавалось добиться за счет перераспределения и изменения режима введения получаемого инсулина в пределах прежней дозы.

В группе пациентов, рандомизированных получать комбинированную терапию, после добавления вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут произошло достоверное снижение гликированного гемоглобина (табл. 3А), в абсолютном значении составив $-0,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$), а также потребности в инсулине ($-6,7\%$, $p < 0,001$). При этом добавление препарата пациентам с околоцелевыми показателями HbA1c ($7,16 \pm 0,55\%$ на момент начала терапии) не только не было ассоциировано с увеличением риска гипогликемических эпизодов, но и, наоборот, привело к достоверному снижению частоты гипогликемий на $38,3\%$ ($p = 0,01$) у 78,3% пациентов. Схожие данные по снижению частоты гипогликемий при добавлении вилдаглиптина были получены в 24-недельном исследовании с участием пациентов с длительным стажем СД 2-го типа, получающим инсулинотерапию на протяжении не менее 6 лет, однако доза добавляемого препарата составила 50 мг 2 р/сут [61].

Кроме того, в 24-недельном исследовании по оценке безопасности добавления терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг пациентам высокого риска гипогликемий с умеренной и тяжелой почечной дисфункцией, почти 60% которых на момент рандомизации получали моноинсулинотерапию, не выявлено достоверных различий в частоте гипогликемий в группе добавления вилдаглиптина vs плацебо [60]. При этом общее снижение гликированного гемоглобина за 6 месяцев составило $0,7 \pm 0,1\%$ ($p = 0,001$). Однако в данное исследование включались пациенты с нецелевым уровнем HbA1c, приближающимся к $8,0\%$ ($7,9 \pm 1,0\%$), тогда как в нашей работе пациенты изначально имели близкие к целевым показатели углеводного обмена (HbA1c $7,24 \pm 0,35$), в связи с чем с помощью коррекции дозы инсулина не допускалось значимого снижения гликемии. Тем не менее на фоне 6-месячного добавления вилдаглиптина отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы ($-5,8\%$, $p < 0,05$) и тенденция к снижению глюкозы крови натощак ($-5,8\%$, $p = 0,056$).

Здесь важно подчеркнуть, что постпрандиальная гипергликемия, ведущий вклад в развитие которой у пациентов с СД2 вносит снижение продукции ГПП-1, является не только наиболее значимой составляющей общего гликемического статуса, но и самостоятельным фактором риска заболеваемости и смертности пациентов с СД2 [62]. В целом полученные нами данные не противостоят имеющимся на сегодняшний день в литературе и укладываются в представление о способности ИДПП-4 вилдаглиптина устранять дисбаланс инсулина и глюкогона, тем самым предотвращая развитие гипогликемий и снижая уровень постпрандиальной гликемии [63, 64].

С точки зрения нефропротективных эффектов особого внимания заслуживает выявленное в нашем исследовании достоверное снижение диастолического артериального давления ($-4,7\%$, $P < 0,001$) при добавлении в терапию вилдаглиптина. В опубликованном объединенном анализе Evans M. et al., в котором изучалось влияние

назначения вилдаглиптина в дозе 50 или 100 мг/сут в качестве стартовой терапии СД2 более чем у 2 000 пациентов, продемонстрирована способность вилдаглиптина в течение 6 месяцев снижать как диастолическое АД ($81,2 \pm 0,18$ до $79,6 \pm 0,19$ мм рт. ст., $P < 0,0001$), так и систолическое (со $132,5 \pm 0,32$ до $129,8 \pm 0,34$ мм рт. ст., $P < 0,0001$) [65]. Более того, в этой же работе показана способность вилдаглиптина позитивно влиять на показатели липидного спектра и ИМТ, с большой достоверностью ($P < 0,001$) снижая уровень триглицеридов, холестерина ЛПНП и вес тела, несмотря на считающийся вес-нейтральным эффект в целом группы ингибиторов ДПП-4 [1].

В нашем исследовании также продемонстрировано снижение уровня триглицеридов ($-6,2\%$) и в меньшей степени общего холестерина ($-1,7\%$) на терапии вилдаглиптином, которое, однако, оказалось недостоверным. Возможным объяснением может являться использование в нашей работе показателя общего холестерина без разделения липидов на фракции. Вместе с тем исследования свидетельствуют о способности терапии вилдаглиптином снижать уровень атерогенных фракций ХС – ЛПНП и ЛПОНП [65, 66], при этом увеличивая уровень ЛПВП, что в целом может создавать иллюзию отсутствия влияния препарата на уровень общего холестерина.

Описанное в работе Evans M. et al. позитивное влияние вилдаглиптина на вес тела в нашем исследовании не выявлено, однако важно учитывать, что препарат назначался в половинной дозе 50 мг/сут пациентам, получавшим инсулинотерапию, одним из значимых побочных эффектов которой является набор веса [1], который в группе монотерапии инсулином за 6 мес. составил $0,8\%$ и не зафиксирован в группе комбинации инсулина с вилдаглиптином. Кроме того, в этой же группе отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR ($-8,2\%$, $p < 0,001$). Аналогичный эффект был продемонстрирован в исследовании Rosenstock J. et al. с участием пациентов с нарушением толерантности к глюкозе при назначении в течение 12 недель терапии вилдаглиптином 100 мг/сут vs плацебо [67], а также потенцирование эффекта при добавлении вилдаглиптина пациентам с СД2, получавшим до этого инсулинсенситайзеры (метформин, глитазоны) [68, 69].

Тем не менее в ряде работ с участием пациентов с СД2 индекс инсулинорезистентности HOMA на терапии вилдаглиптином достоверно не изменялся [12, 70]. Во всех этих исследованиях, однако, авторы сообщают о значимом улучшении функционального резерва инсулинсекретирующих клеток, оцененного по индексу HOMA-β, повышение которого свидетельствует об увеличении эндогенной секреции инсулина [12, 68, 70]. Этот факт, безусловно, мог отразиться на значении индекса HOMA-IR в данных работах, напрямую зависящего, помимо уровня глюкозы, от содержания в крови инсулина.

В нашем исследовании также обращало на себя внимание почти 13% -ное ($p < 0,05$) снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в группе вилдаглиптина, при этом у контрольных пациентов, наоборот, произошло повышение этого показателя. Схожие данные на терапии вилдаглиптином были получены в исследова-

нии Zografou I. et al [70]. В этой связи следует напомнить, что вЧСРБ рассматривается не только как маркер системного воспаления, играющего значимую роль в патогенезе ДН [71], но и как показатель степени атерогенеза, независимо связанный с жесткостью артериальной стенки, таким образом, являясь значимым фактором риска кардиоваскулярной патологии [72]. Несмотря на то что повышенный уровень вЧСРБ не является специфичным для диабетической нефропатии [73], в общепопуляционных исследованиях была показана обратная значимая корреляция уровня СРБ и снижения СКФ [74].

В нашем исследовании в группе вилдаглиптина отмечалась достоверная умеренная связь динамики экскреции коллагена IV типа (табл. 4) с уменьшением уровня вЧСРБ за 6 месяцев (табл. 5).

Общее снижение экскреции коллагена IV типа в группе добавления вилдаглиптина составило более 40% ($p < 0,0001$), тогда как в контрольной группе пациентов на монотерапии инсулином достоверного изменения этого показателя

не выявлено. Как и в работах Xidakis D. et al., Watanabe M. et al. и Tani S. et al., нами продемонстрировано снижение экскреции альбумина с мочой на терапии вилдаглиптином [45–47] (динамика АКС – 7,7%), близкое к достоверному, при этом в контрольной группе произошло повышение этого маркера на 7,7% (табл. 4). Отсутствие достоверности в снижении АКС может быть объяснено как применением половинной от максимальной дозы препарата, так и непродолжительностью исследования. Безусловно, для уточнения выявленных нефропротективных эффектов вилдаглиптина требуются продолжительные РКИ с перекрестным дизайном исследования.

Несмотря на то что рассчитанная на основании уровня креатинина сыворотки СКФ значимо не изменилась в обеих сравниваемых когортах, только в группе добавления вилдаглиптина через 6 месяцев от начала исследования зафиксировано 9,0%-ное снижение уровня цистатина С ($p < 0,0001$), что нашло отражение в улучшении рСКФцис (8,4%, $p < 0,0001$) и, таким образом, также может рассматри-

Таблица 4. Динамика показателей, характеризующих почечную функцию, в исследуемых группах за 6 месяцев наблюдения

Исследуемые группы пациентов		Пациенты, рандомизированные в группу монотерапии инсулином n = 2			Пациенты, рандомизированные в группу терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23		
Изменение показателей за 6 месяцев наблюдения		Среднее ± станд. отклонение (Динамика)	Динамика, %	Уровень Р (критерий Уилкоксона)	Среднее ± станд. отклонение (Динамика)	Динамика, %	Уровень Р (критерий Уилкоксона)
Показатели функции почек							
СКФ по креатинину (формула CKD EPI), мл/мин/1,73 м²		0,4 ± 4,3	0,6%	0,43	1,2 ± 4,9	1,6%	0,22
Уровень цистатина С сыворотки, мг/л		0,0 ± 0,01	-1,3%	0,27	-0,1 ± 0,1	-9,0%	0,000082
СКФ по цистатиту С, мл/мин/1,73 м²		1,1 ± 4,3	1,3%	0,27	7,8 ± 6,9	8,4%	0,000052
Соотношение альбумина к креатинину в моче, мг/г		4,8 ± 21,1	7,7%	0,88	-4,3 ± 14,2	-7,7%	0,17
Уровень коллагена IV типа в моче, нг/л		-0,3 ± 2	-6,5%	0,39	-2,0 ± 2,0	-44,0%	0,000027
Соотношение коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г		0,1 ± 1,8	1,8%	0,69	-1,9 ± 2,3	-41,1%	0,000112

Таблица 5. Характер корреляционных связей между показателями динамики маркеров почечной функции и метаболических параметров за 6 месяцев добавления к инсулинотерапии вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут

Коррелируемые пары (динамика)	Вес тела, кг	Индекс массы тела	АД систолическое, мм рт. ст.	АД диастолическое, мм рт. ст.	Уровень холестерина сыворотки, ммоль/л	Уровень триглицеридов сыворотки, ммоль/л	Уровень вЧСРБ, мг/л	HbA1c, %	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Глюкоза крови после еды, ммоль/л	Суточная доза инсулина, единицы	Частота гипогликемий, случаев/нед	Уровень инсулина сыворотки, пмоль/л	Индекс HOMA-IR
СКФ по креатинину (формула CKD EPI), мл/мин/1,73 м ²	-0,44	-0,36	-0,33	-0,28	-0,15	-0,03	-0,22	-0,07	0,01	0,03	-0,09	-0,18	-0,10	-0,07
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	-0,01	0,04	-0,24	-0,28	-0,23	-0,34	-0,08	0,30	0,26	0,16	-0,41	-0,22	-0,16	0,00
Соотношение коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г	-0,28	-0,26	-0,09	0,07	-0,04	-0,28	0,44	0,21	0,11	0,30	0,05	0,16	0,06	0,14
Соотношение альбумина к креатинину в моче, мг/г	-0,19	-0,16	0,15	0,21	-0,22	-0,08	0,34	-0,02	-0,04	0,24	0,05	0,28	0,04	0,05

Значимость зарегистрирована на уровне $P \leq 0,05$.

ваться как проявление нефропротективного эффекта вилдаглиптина. В упомянутых выше работах изменения СКФ на терапии вилдаглиптином отмечено не было [45–47].

Для исключения зависимости выявленных позитивных эффектов добавления вилдаглиптина от сахароснижающего действия препарата нами были рассчитаны корреляционные связи между динамикой изменившихся почечных маркеров и основных показателей метаболического статуса, что отражено в *таблице 5*. Проведенный анализ, выполненный по методу Спирмена, не выявил значимой корреляционной связи как с изменившимися показателями углеводного и липидного обмена, так и с динамикой систолического и диастолического АД, что является доказательством наличия у вилдаглиптина плейотропного эффекта в отношении почечной функции, не зависящего от его основного, сахароснижающего. При этом пол, имеющиеся у пациентов с СД2 сердечно-сосудистые заболевания, а также курение и применение гипотензивной и гиполипидемической терапии достоверно не влияли на положительную динамику исследуемых почечных маркеров.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали

глюкозо-независимый нефропротективный эффект добавления терапии вилдаглиптином пациентам с СД 2-го типа с близкими к целевым показателями гликемии на инсулинотерапии. Кроме того, в работе показано позитивное влияние вилдаглиптина на такие важные факторы риска прогрессирования кардиоренального синдрома, как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и системное воспаление [75, 76]. Работа привносит новые данные в исследование плейотропных эффектов ССП на органы и ткани – направление, которое чрезвычайно интенсивно развивается в настоящее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В проведенном проспективном рандомизированном 6-месячном клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с относительно ранними проявлениями дисфункции почек и близкими к целевым показателями гликемического контроля, получавшими монотерапию инсулином, впервые продемонстрирована способность вилдаглиптина, добавленного в дозе 50 мг/сут на 6 месяцев, достоверно уменьшать экскрецию маркера клубочковой дисфункции коллагена IV типа с мочой и увеличивать скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по уровню цистатина С.
2. Выявленный нефропротективный эффект добавления терапии вилдаглиптином не зависел от сахароснижающего действия препарата.
3. Кроме того, в исследовании продемонстрировано достоверное снижение диастолического АД, индекса инсулинорезистентности НОМА, высокочувствительного С-реактивного белка и частоты гипогликемических эпизодов при добавлении вилдаглиптина.
4. Полученные данные не только свидетельствуют о наличии у вилдаглиптина плейотропного эффекта в отношении почечной функции, но и позволяют рассматривать данную терапию в качестве меры по снижению общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.
5. Затронутая научная проблема требует дальнейшего изучения с проведением крупных продолжительных рандомизированных контролируемых исследований с перекрестным дизайном, включающих пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различными стадиями почечной дисфункции и получающих, помимо инсулина, другие варианты сахароснижающей терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1–112.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 140–149.
3. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125879.
4. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агенство; 2009. 482 с.
5. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 239–244.
6. Бабенко А.Ю., Байрашева В.К. Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет*, 2015, 7: 32–43.
7. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив*, 2016, 88(6): 84–88.
8. Åhrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2078–2084.
9. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7–36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*, 1993, 214: 829–835.
10. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 6(Suppl11): S47–S56.
11. Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY. Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14141–14150.
12. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 55–59.
13. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(4): 386–398.
14. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with DPP-4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl 2): 196–204.
15. Kim NH, Yu T, Lee DH. The nonglycemic actions of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 368703.
16. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(4): H477–492.
17. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, 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.
18. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med*, 2007, 48(5): 736–743.
19. Panchapakesan U, Pollock C. The role of dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors in diabetic kidney disease. *Front Immunol*, 2015, 6: 443.
20. Корбут А. И., Климонтов В. В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 53–63.
21. Juillerat-Jeanneret L. Dipeptidyl peptidase IV and its inhibitors: therapeutics for type 2 diabetes and what else? *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2197–2212.

22. Dipeptidyl Aminopeptidases. Basic Science and Clinical Applications. In: U Lendeckel, D Reinhold, U Bank, editors. Advanced in experimental medicine and biology. 1st ed. USA: Springer US, 2006. Vol 575: 3-38.
23. Maignan S, Mathur S, Kothiyal P. Immuno-modulatory activity of DPP4. *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2013, 1(1): 1006.
24. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE, Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci*, 2008, 13: 2299-2310.
25. Pala L, Mannucci E, Pezzatini A, Ciani S, Sardi J, Raimondi L, et al. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(1): 28-31.
26. Helbert MJ, Dauwe SE, Van der Biest I, Nouwen EJ, De Broe ME. Immunodissection of the human proximal nephron: flow sorting of S1S2S3, S1S2 and S3 proximal tubular cells. *Kidney Int*, 1997, 52(2): 414-428.
27. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В., Иванова А.Н., Шаталов И.С., Гринева Е.Н. Нефропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 3: 247(8). www.science-education.ru/123-20212.
28. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Чеву С.Г., Дмитриев Ю.В., Шаталов И.С., Гринева Е.Н. Ингибиторы ДПП-4: от сахароснижающего эффекта до нефропротекции. *Балтийский журнал современной эндокринологии*, 2015, 11: 23-26.
29. Nistala R, Habibi J, Aroor A, Sowers JR, Hayden MR, Meuth 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.
30. Tanaka Y, Kume S, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Ugi S, et al. Renoprotective effect of DPP-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(5): 539-545.
31. Gangadharan Komala M, Gross S, Zaky A, Pollock C, Panchapakesan U. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(5): 423-431.
32. Ali SM, Khalifa H, Mostafa DK, E Sharkawy A. Suppression of connective tissue growth factor mediates the renoprotective effect of Sitagliptin rather than Pioglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*, 2016, 153: 180-187.
33. Haluzik M, Frolik J, Rychlik I. Renal effects of DPP-4 inhibitors: a focus on microalbuminuria. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 895102.
34. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(5): 361-373.
35. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs*, 2011, 71(11): 1441-1467.
36. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 992-1019.
37. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(2): 248-255.
38. Vavrinec 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.
39. Glorie LL, Verhulst A, Matheeußen V, Baerts L, Magielse J, Hermans N, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(5): F681-688.
40. Bekiaris E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 2016, 52(3): 458-480.
41. 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.
42. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1085-1092.
43. Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-Sunyer FX, et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 931-938.
44. Анциферов М.Б. Препараты Галвус и Галвус мет в терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*, 2011, 16: 69-74.
45. Xidakis D, Antonaki E, Kostakis K, Tzanakakis M, Sfakianaki M, Papadogiannakis A. DPP-4 inhibitor, vildagliptin is effective in reducing albuminuria in early stages of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2015, 30(suppl 3): iii535.
46. 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.
47. Watanabe M, Furuya F, Kobayashi T. DPP-4 inhibitor vildagliptin reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine Abstracts*, 2012, 29: P687.
48. Levey AS, Stevens LA, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150: 604-612.
49. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2013, 3: 1-150.
50. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*, 2011, 170:1-7.
51. Iijima T, Suzuki S, Sekizuka K, Hishiki T, Yagame M, Jinde K, et al. Follow-up study on urinary type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*, 1998, 12(6): 378-382.
52. Kado S, Aoki A, Wada S et al. Urinary type IV collagen as a marker for early diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1996, 31(1-3): 103-108.
53. Inoue M, Oishi C, Shimajiri Y, Furuta M, Ueyama M, Sanke T. Clinical usefulness of measurement of urine type IV collagen for detection of early phase of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Rinsho Byori*, 2008, 56(7): 564-569.
54. Tomino Y, Suzuki S, Azushima S et al. Asian multicenter trials on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2001, 15(4): 188-192.
55. Banu N, Hara H, Okamura M, Egusa G, Yamakido M. Urinary excretion of type IV collagen and laminin in the evaluation of nephropathy in NIDDM: comparison with urinary albumin and markers of tubular dysfunction and/or damage. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 29(1): 57-67.
56. Okonogi H, Nishimura M, Utsunomiya Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Miura Y, et al. Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*, 2001, 55(5): 357-364.
57. Ming S, Qi Z, Wang L, and Zhu K. Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy. *Chinese Medical Journal*, 2002, 115(3): 389-394.
58. Cohen-Bucay A, Viswanathan G. Urinary markers of glomerular injury in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol*, 2012, 2012: 146987.
59. Вельков В.В. Диабетическая нефропатия в трех измерениях: гиперфильтрация, альбумин, креатинин. В. В. Вельков (ред.). Лабораторная диагностика. К.:ТОВ «ДИА», 2012, 4: 50-72.
60. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(10): 947-954.
61. Петунина Н.А. Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином: клинический опыт, данные исследований и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Лечащий врач*, 2011, 3: 27.
62. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia*, 2003, 46(Suppl 1): M17-21.
63. Аметов А.С. Вилдаглиптин. Возможности оптимального контроля сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 125-129.
64. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1236-1243.
65. Evans M, Schweizer A, Foley JE. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in >2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 337-340.
66. Okajima F, Emoto N, Kato K, Sugihara H. Effect of Glycemic Control on Chylomicron Metabolism and Correlation between Postprandial Metabolism of Plasma Glucose and Chylomicron in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-bolus Insulin Therapy with or without Vildagliptin. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017, 24(2): 157-168.
67. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, Landin-Olsson M, Holst JJ, Deacon CF, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 30-35.
68. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(18): 2581-2591.
69. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*, 2010, 42(9): 663-669.
70. Zografou I, Sampanis C, Gkaliagkousi E, Iliadis F, Papageorgiou A, Doukellis P, et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 2015, 14(1): 118-125.
71. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. *Нефрология*, 2011, 15(4): 21-26.
72. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(5): 397-408.
73. Uzun S, Ozari M, Gursu M, Karadag S, Behlul A, Sari S, et al. Changes in the inflammatory markers with advancing stages of diabetic nephropathy and the role of pentraxin-3. *Ren Fail*, 2016, 38(8): 1193-1198.
74. Aso Y, Yoshida N, Okumura K, Wakabayashi S, Matsutomo R, Takebayashi K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta*, 2004, 348(1-2): 139-145.
75. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*, 2005, 9(3): 7-15.
76. Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease, new perspectives. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4): 789-808.