

Ситаглиптин – первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 в фиксированной комбинации с метформином

Л.В. Егшатын, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Во всем мире растет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Ведение пациентов с СД2 является сложной задачей, и часто требуется комплексный подход к терапии. Долгосрочные осложнения, связанные с диабетом, минимизируются благодаря вмешательствам, снижающим хроническую гипергликемию. Большинство клинических рекомендаций рекомендуют метформин в качестве препарата первой линии в лечении пациентов с СД2. Первоначально в большинстве случаев метформин применяют в виде монотерапии, однако эффект контроля гликемии ограничен и требуется комбинация метформина со вторым сахароснижающим препаратом. Побочные эффекты (увеличение массы тела и гипогликемии) традиционных сахароснижающих препаратов остаются большой проблемой и ограничивают их применение. В этом плане ингибиторы дипептидилпептидазы-4 превосходят традиционные сахароснижающие препараты и имеют широкий профиль эффективности, переносимости и безопасности. Ситаглиптин является первым представителем данной группы. Показано, что ситаглиптин улучшает уровень постпрандиальной гликемии, гликемии натощак, гликированного гемоглобина без развития гипогликемии, сохраняет функцию β -клеток, имеет профиль сердечно-сосудистой безопасности у лиц с СД2. Систематический обзор и мета-анализ, проведенные в 2021 г., продемонстрировали, что ситаглиптин в монотерапии и в комбинации с метформином снижает массу тела и индекс массы тела при применении в течение 6 и более месяцев. Таким образом, комбинация ситаглиптина с метформином дает дополнительные преимущества в коррекции гипергликемии, достигая лучшего лечебного эффекта в отношении контроля уровня глюкозы и массы тела. В данном обзоре обсуждается ситаглиптин и его комбинация с метформином у пациентов с СД2. Велметия представляет собой фиксированную комбинацию этих двух сахароснижающих препаратов с комплементарным и безопасным профилем действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая гипергликемия, инкретиновая система, комбинированная терапия, коррекция гипергликемии,

Для цитирования: Егшатын Л.В. Ситаглиптин – первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 в фиксированной комбинации с метформином. *Медицинский совет*. 2023;17(13):116–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-168>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin: the fixed combination of the first dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin

Lilit V. Egshatyan, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Worldwide, there is an increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Management of patients with T2DM is complex and often requires multiple pharmacological treatments to achieve adequate control of the disease. The long-term diabetes-specific complications have been ameliorated by interventions that decrease chronic glycemia. Most clinical guidelines recommend metformin as the first-line oral hypoglycemic agent. Metformin can be used for monotherapy and combination therapy for T2DM. Initially, metformin monotherapy is often effective, although the effect of glucose control is limited after all, so a second agent is often required in most patients. Unfortunately, the traditional therapeutic drugs for T2DM could not effectively control hyperglycemia, and frequently occurring side effects remain a big problem (weight gain, hypoglycemia). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are superior to traditional hypoglycemic drugs in terms of efficacy and tolerability. Sitagliptin became the first representative of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. Sitagliptin has been shown to preserve β -cell function and improve 2-h postprandial glucose, fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in individuals with T2DM. A systematic review and meta-analysis conducted in 2021 demonstrated that sitagliptin administration with or without metformin might reduce the body weight and body mass index if these drugs are taken for more than 6 months. Sitagliptin add on to metformin achieving better treating effects on weight loss and glucose control without the development of hypoglycemia.

This review discusses sitagliptin and its combination with metformin. Velmetia is a fixed combination of these two hypoglycemic drugs with a complementary and safe action profile.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic hyperglycemia, incretin system, combination therapy, correction for hyperglycemia

For citation: Egshatyan L.V. Sitagliptin: the fixed combination of the first dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-168>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой гетерогенное заболевание с множеством патогенетических механизмов развития, к числу которых относятся генетические и средовые факторы, образ жизни пациента и так далее. Эпидемический характер увеличения количества пациентов с СД2 приводит к появлению множества серьезных проблем в системе здравоохранения из-за частоты его хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. По прогнозам экспертов IDF (International Diabetes Federation), к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых пациентов с СД, а к 2045 г. – более 700 млн¹. Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по модификации образа жизни и множества сахароснижающих препаратов, многие пациенты не достигают целевых значений гликированного гемоглобина или имеют высокий риск развития гипогликемий. Известно, что для СД характерна сильная корреляция наличия заболевания с развитием микро- и макрососудистых осложнений, и их риск в значительной степени связан с частотой развития гипогликемий [1]. В связи с чем подходы к терапии СД2 пересматриваются с учетом их влияния на осложнения заболевания, функцию β-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность и риск развития гипогликемий.

В 2005 г. в клинической практике эндокринологов появилась новая группа сахароснижающих препаратов – инкретинов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)). Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β-клеток, подавление повышенной секреции глюкагона, низкий риск гипогликемии, способность контролировать вес), инкретины превосходят традиционные пероральные сахароснижающие препараты в плане эффективности, безопасности и переносимости, благодаря чему они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 [2]. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению СД, назначение иДПП-4 особенно приоритетно у пациентов с высоким риском развития гипогликемий [3].

ИНКРЕТИНОВАЯ СИСТЕМА В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Первые сведения о роли инкретинов в метаболизме были выдвинуты W. Bayliss и E. Starling еще в 1902 г. [4]. Более 100 лет назад британские ученые обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, который стимулирует

экзокринную секрецию поджелудочной железы после введения соляной кислоты в желудочно-кишечный тракт, и назвали этот гормон «секретин». В 1906 г. B. Moore et al. в своей статье «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки» предположили, что секретины могут влиять не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы [5]. Выделив экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, ученые назначали его пациентам с глюкозурией и отметили улучшение самочувствия, набор массы тела и снижение глюкозурии. Таким образом, данный экстракт стал предшественником современного класса препаратов – инкретинов. В течение последних десятилетий проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, объясняющих механизм регуляции синтеза и секреции, способ действия кишечных гормонов. Наиболее мощными инкретинами являются глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид (ГПП). ГИП синтезируется К-клетками слизистой оболочки кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки. ГПП-1 и ГПП-2, как и глюкагон, являются продуктами гена проглюкагона. В процессе транскрипции этого гена в альфа-клетках поджелудочной железы синтезируется глюкагон, а в энтероэндокринных L-клетках дистальных отделов тонкой кишки ГПП-1, ГПП-2 и глицентин. Несмотря на структурную схожесть двух ГПП, в экспериментах на мышах ГПП-1 показал более выраженный биологический эффект в отличие от ГПП-2 [6]. Инкретины, стимулируя свои рецепторы в центральной и периферической нервной системе, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, снижают секрецию глюкагона, аппетит, уменьшают количество потребляемой пищи, перистальтику желудка, замедляют эвакуацию пищи из желудка, что опосредованно также снижает уровень гликемии. Инкретины также стимулируют пролиферацию и жизнеспособность β-клеток в изолированных клеточных культурах и способствуют увеличению массы β-клеток. У здоровых лиц 50–70% глюкозозависимой секреции инсулина обусловлены действием ГИП и ГПП-1 [7, 8]. В организме человека ГПП-1 и ГИП быстро деградируют вследствие расщепления ферментом ДПП-4; в результате период полужизни нативного ГПП-1 составляет всего 2 мин, а ГИП около 5–7 мин [7–9]. При СД2 наблюдается значительное снижение концентрации инкретинов в плазме и нарушение их эффекта, что играет ключевую роль в патогенезе заболевания [10]. Изменения характеризуются нарушением постпрандиальной секреции и чувствительности β-клеток к ГПП-1 (в отличие от ГИП) и полным отсутствием эффекта ГИП во второй фазе секреции инсулина. Эти изменения дали основание для создания

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

новых групп сахароснижающих препаратов: восстанавливающих физиологические концентрации инкретинов в крови – иДПП-4 и устойчивые к деградации и создающие фармакологические концентрации – агонисты рецепторов ГПП-1 [9]. Таким образом, вследствие модулирования эффектов ГПП-1 возможно значительно замедлить прогрессирование СД2.

ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 – СИТАГЛИПТИН

Современное понимание идеального препарата для лечения пациентов с СД2, основанное на анализе результатов крупных клинических исследований и мета-анализов, сфокусированное не только на адекватном гликемическом контроле, но и на уменьшении риска гипогликемии и прибавки массы тела без негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, почки, печень, также обеспечивающее сохранение секреторной функции β -клеток, заставило ученых искать новые возможности воздействия на причину возникновения и прогрессирование СД2 [11]. С точки зрения вышеперечисленных эффектов наиболее перспективным является ГПП-1. Эндогенная молекула ГПП-1, как и все пептидные гормоны, имеет очень короткий период полувыведения и оказывает свои инсулинотропные эффекты недолго, поскольку быстро расщепляется под влиянием сериновой протеазы – фермента ДПП-4. Быстрая инактивация нативного гормона не позволяет использовать его в качестве терапевтического подхода для лечения СД2. С целью преодоления нестабильности ГПП-1 были синтезированы лекарственные препараты, блокирующие активность фермента ДПП-4 – иДПП-4 [12].

Первым зарегистрированным препаратом класса иДПП-4 стал ситаглиптин и был одобрен в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с СД2 в 2006 г. [13]. Ситаглиптин представляет собой пероральный мощный высокоселективный конкурентный и полностью обратимый иДПП-4 [14], глюкозозависимо усиливающий секрецию инсулина и снижающий концентрацию глюкагона посредством инкретинового сигнального пути [15]. У ситаглиптина подчеркивается важность высокой селективности, поскольку ингибирование родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 может приводить к серьезной токсичности и нежелательным побочным эффектам. Ситаглиптин не является субстратом, индуктором или ингибитором ферментов CYP450, имеет биодоступность 87% и период полураспада от 10 до 12 часов [16]. В отличие от остальных иДПП-4, основное свое действие ситаглиптин оказывает в неизменном виде. В суточной дозе 50 мг он снижает активность фермента ДПП-4 на 80% в течение 12 часов, а в дозе 100 мг – в течение 24 часов [17]. В 18-недельном исследовании применение ситаглиптина в дозах 100 и 200 мг/сут привело к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,6 и -0,48% соответственно, по сравнению с группой плацебо [18]. Ситаглиптин также значительно снизил уровень глюкозы

плазмы натощак по сравнению с плацебо. У пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c ($\geq 9\%$) наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA1c (-1,20% при приеме 100 мг и -1,04% при приеме 200 мг), чем у пациентов с HbA1c менее 8% (-0,44 и -0,33% соответственно) или HbA1c 8–8,9% (-0,61 и -0,39% соответственно). Это связано с тем, что у пациентов с СД2 и уровнем HbA1c более 8,5% активность фермента ДПП-4 достоверно выше, чем у пациентов с впервые выявленным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе. Хроническая гипергликемия способствует достоверному повышению активности ДПП-4, что снижает уровень циркулирующего ГПП-1 и поддерживает постпрандиальную гипергликемию [19]. На фоне терапии ситаглиптином также значительно были улучшены показатели гомеостаза: индекс функции β -клеток, соотношение проинсулин/инсулин натощак, маркеры секреции инсулина и функции β -клеток. Частота развития гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта существенно не отличалась между ситаглиптином и плацебо [18]. Таким образом, с точки зрения патогенеза применение ситаглиптина на поздних стадиях СД2 выглядит более чем оправданным и эффективным. Считается, что терапия ситаглиптином при СД2 может приносить дополнительную пользу даже в тех случаях, когда развивается абсолютная потребность в инсулинотерапии [20].

Важной особенностью ситаглиптина является способность снижать уровень альбуминурии и элиминироваться почками в неизменном виде (до 80% препарата), в связи с чем он разрешен к применению у пациентов с ХБП всех стадий, в том числе получающих заместительную почечную терапию диализом [21, 22].

Безопасность применения ситаглиптина у пациентов с СД2 в отношении сердечно-сосудистого риска также очень важна, поскольку наличие гипергликемии уже является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным метаанализа 25 клинических исследований с включением более 14 тыс. пациентов, риск развития сердечно-сосудистых событий не отличался от плацебо при применении ситаглиптина и был на 46% ниже при сравнении с другими сахароснижающими препаратами [23]. Профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина по сравнению с плацебо был доказан в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) с включением 14 671 пациента с СД2 и длительностью 3 года [24]. Анализ первичной (время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) и вторичной (время до первичного события, входящего в состав первичной конечной точки, первый фатальный или нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, смерть от всех причин, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти, дина-

мика уровня HbA1c, изменение функции почек, соотношения «альбумин/креатинин» у пациентов, не получавших инсулин (исходно) комбинированной конечной точки продемонстрировал идентичность показателей в обеих группах пациентов. Важно, что частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии также была одинаковой в группах и составила 1,5% случаев в группе ситаглиптина, а в группе плацебо – 1,6%. В целом компоненты первичной конечной точки были зафиксированы у 11,4% пациентов в группе ситаглиптина и у 11,6% пациентов в группе плацебо. В исследовании также продемонстрировано, что частота тяжелой гипогликемии не различалась в группах терапии ситаглиптином и плацебо. Эффективность ситаглиптина как сахароснижающего препарата для лечения СД2 была подтверждена менее частым началом инсулинотерапии, а также низкой потребностью применения дополнительного сахароснижающего препарата по сравнению с группой плацебо.

КОМБИНАЦИЯ СИТАГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА

Несмотря на то что метформин был введен в клиническую практику для лечения пациентов с СД2 еще в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США, до сих пор он является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях [25]. Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических (особенно мышечной и печеночной) тканей к действию инсулина. Дополнительно к общеизвестным антигипергликемическим эффектам метформина выявлено, что он может влиять на инкретиновые пути и способствовать увеличению концентрации циркулирующего в крови ГПП-1 [26, 27]. В экспериментальной работе A. Maida et al. показано, что метформин резко повышал концентрацию ГПП-1 в крови и экспрессию рецепторов ГПП-1 у мышей без сопутствующего введения глюкозы, при этом не влиял на уровень других кишечных пептидов, таких как пептид YY и ГИП [28]. Поскольку метформин приводит к увеличению общего количества (активного и неактивного) ГПП-1, который потенциально может усиливать эффекты иДПП-4, комбинация метформина с иДПП-4 является идеальным партнерством для контроля гликемии. Один из наиболее интересных вариантов использования иДПП-4 совместно с метформином – стартовая терапия СД2, также терапия СД2 у пожилых пациентов, поскольку титровать дозу иДПП-4 легко, к тому же они не имеют дополнительных нежелательных явлений при сочетании с метформином, хорошо переносятся, не вызывают гипогликемии [29]. Такая комбинация препаратов с различными механизмами действия является эффективным вариантом для пациентов с СД2 и направлена на достижение целевых значений гликемии и, возможно, способна отсрочить назначение производных сульфонилмочевины и старт инсулинотерапии [30].

В различных клинических исследованиях были продемонстрированы синергизм, высокая эффективность

и хорошая переносимость комбинации ситаглиптина и метформина у пациентов с СД2² [31–33]. В исследовании 701 пациента с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c 7–10%) добавление 100 мг ситаглиптина к терапии метформином приводило к значимому снижению уровня HbA1c (–0,65%), показателей гликемии натощак (–1,4 ммоль/л) и постпрандиальной гликемии (–2,8 ммоль/л) по сравнению с плацебо². В двойном слепом рандомизированном исследовании с включением 1250 пациентов с СД2, ранее не получавших лечения, комбинированная терапия ситаглиптина и метформина по сравнению с монотерапией метформином была выгоднее в отношении гликемического контроля, побочных эффектов (меньшая частота боли в животе и диареи), при этом регистрировались схожие показатели снижения массы тела [32].

Известно, что у пациентов с СД2 снижение массы тела на 5–10% от исходной ассоциируется с улучшением гликемического контроля, а также со снижением факторов сердечно-сосудистого риска – холестерина и триглицеридов, инсулинорезистентности, артериального давления, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции [34]. В сравнительном исследовании продемонстрировано, что комбинация ситаглиптина с метформином способствовала снижению массы тела на 2,3 кг и частоты эпизодов гипогликемий в 6 раз по сравнению с комбинацией глимегирида с метформином [35]. Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2009 пациентов с СД2, проведенный L. Janani et al. показал, что ситаглиптин способствует снижению массы тела как в монотерапии, так и в комбинации с метформином по сравнению с плацебо, если длительность лечения составляет не менее 6 месяцев [35].

Высокая распространенность нарушений костного метаболизма и остеопороза среди пациентов с СД стала основанием признать последний недооцененным осложнением диабета [36]. Для метформина известно, что он в условиях *in vitro* активирует АМФК-сигнальный путь, способствует дифференцировке и минерализации остеобластов, повышает концентрацию костной щелочной фосфатазы и стимулирует продукцию коллагена 1-го типа [37]. Показано, что примерно через 20 минут после приема пищи наблюдается снижение маркеров костной резорбции, что служит доказательством еще одного экстрапанкреатического эффекта инкретинов – влияния на костный метаболизм [38]. Результаты общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов с СД2 в возрасте старше 50 лет, получавших сахароснижающую терапию с 2008 по 2011 г., свидетельствуют, что иДПП-4 в отличие от препаратов сульфонилмочевины оказывают протективное воздействие на костный метаболизм при добавлении к метформину [39].

² Karasik A., Charbonnel B., Liu J., Wu M., Meehan A., Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions; June 9–13, 2006; Washington, DC. Available at: <https://professional.diabetes.org/abstract/sitagliptin-added-ongoing-metformin-therapy-enhanced-glycemic-control-and-beta-cell>.

ВЕЛМЕТИЯ

Результаты многочисленных исследований показывают клинически и статистически значимые улучшения гликемического профиля, снижение сердечно-сосудистого риска, массы тела, улучшение костного метаболизма и т. д. при комбинации ситаглиптина с метформином у пациентов с СД2. В связи с чем идея о сочетании двух с наиболее безопасным профилем действия сахароснижающих препаратов послужила предпосылкой к созданию новой фиксированной комбинации ситаглиптина с метформином – препарата Велметия®.

Велметия® показан пациентам с СД2 в качестве стартовой терапии и для интенсификации моно- или комбинированной терапии, поскольку воздействует на основные патогенетические механизмы развития СД2 – инсулинорезистентность, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. Таким образом, комбинированная терапия ситаглиптина с метформином является наилучшим вариантом, воздействующим на основные звенья патогенеза СД2. Велметия® представлен

в 2 дозировках: 850 мг метформина + 50 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина. Рекомендуются режим приема препарата Велметия® – 2 раза в день во время еды, не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной задачей современной эндокринологии остается поиск оптимального лекарственного средства, повышающего эффективность лечения пациентов с СД2. Учитывая комплементарные механизмы действия 2 наиболее изученных сахароснижающих препаратов – ситаглиптина и метформина, применение фиксированной их комбинации (препарат Велметия®) может повысить шансы на более успешное управление заболеванием и приверженность терапии у пациентов с СД2.

Поступила / Received 05.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023
Принята в печать / Accepted 23.05.2023

³ <https://www.drugs.com/uk/velmetia.html>; www.ema.europa.eu.

Список литературы / References

- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Kawanami D., Matoba K., Sango K., Utsunomiya K. Incretin-Based Therapies for Diabetic Complications: Basic Mechanisms and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1223. <https://doi.org/10.3390/ijms17081223>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1670. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- Bayliss W., Starling E. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 1902;28(5):325–353. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>.
- Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28–38. <https://doi.org/10.1042/bj0010028>.
- Hartmann B., Johnsen A.H., Orskov C., Adelhorst K., Thim L., Holst J.J. Structure, measurement, and secretion of human glucagon-like peptide-2. *Peptides*. 2000;21(1):73–80. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(99\)00176-x](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(99)00176-x).
- Oduori O.S., Murao N., Shimomura K., Takahashi H., Zhang Q., Dou H. et al. Gs/Gq signaling switch in β cells defines incretin effectiveness in diabetes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6639–6655. <https://doi.org/10.1172/JCI140046>.
- Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987. <https://doi.org/10.3390/molecules25081987>.
- Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46–52. <https://doi.org/10.1007/BF02427280>.
- Eldor R., Raz I. The individualized target HbA1c: a new method for improving macrovascular risk and glycemia without hypoglycemia and weight gain. *Rev Diabet Stud*. 2009;6(1):6–12. <https://doi.org/10.1900/RDS.2009.6.6>.
- Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):S28–S38. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s5.05>.
- Dicker D. DPP-4 Inhibitors. Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 2011;34(2):276–278. <https://doi.org/10.2337/dci11-s229>.
- Jeon J.Y., Ko S.H., Kwon H.S., Kim N.H., Kim J.H., Kim C.S. et al. Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):349–357. <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.349>.
- Plosker G.L. Sitagliptin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74(2):223–242. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0169-1>.
- Onge E.L., Miller S., Clements E. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *PT*. 2012;37(12):699–708. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319848/>.
- Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K., Bergman A., Yi B., Smet M.D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):675–688. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.002>.
- Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C., Williams-Herman D., Khatami H.; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564–2571. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0416-z>.
- Mannucci E., Pala L., Ciani S., Bardini G., Pezzatini A., Sposato I. et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(6):1168–1172. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1749-8>.
- Katsuno T., Ikeda H., Namba M. Medium-Term Effect of Add-On Therapy with the DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, in Insulin-Treated Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):309–320. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0170-2>.
- Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69–73. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-382>.
- Vincent S.H., Reed J.R., Bergman A.J., Elmore C.S., Zhu B., Xu S. et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(4):533–538. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.013136>.
- Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-3>.
- Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
- Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. *Metformin. The Gold Standard: a Scientific Handbook*. 2007. P. 37. Available at: <https://research.aston.ac.uk/en/publications/metformin-the-gold-standard-a-scientific-handbook>.
- LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023>.
- Migoya E.M., Bergeron R., Miller J.L., Snyder R.N., Tanen M., Hilliard D. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):801–808. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.184>.
- Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-acti-

- vated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011;54(2):339–349. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.
29. Liu X., Wang L., Xing Y., Engel S.S., Zeng L., Yao B. et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STRATEGY study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1532–1541. <https://doi.org/10.1111/jdi.13277>.
 30. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
 31. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncsford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–1987. <https://doi.org/10.2337/dc07-0627>.
 32. Reasner C., Olansky L., Seck T.L., Williams-Herman D.E., Chen M., Terranella L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):644–652. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01390.x>.
 33. Seck T., Nauck M., Sheng D., Sunga S., Davies M.J., Stein P.P. et al., Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562–576. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02353.x>.
 34. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(S1):S47–S51. <https://doi.org/10.2337/dc16-S009>.
 35. Janani L., Bamehr H., Tanha K., Mirzabeigi P., Montazeri H., Tarighi P. Effects of Sitagliptin as Monotherapy and Add-On to Metformin on Weight Loss among Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(9):477–488. <https://doi.org/10.1055/a-1555-2797>.
 36. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495–505. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm106>.
 37. Zhen D., Chen Y., Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications*. 2010;24(5):334–344. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.05.002>.
 38. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Vilsbøll T., Hartmann B., Henriksen E.E. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2180–2189. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2180>.
 39. Choi H.J., Park C., Lee Y.K., Ha Y.C., Jang S., Shin C.S. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2016;27(9):2709–2715. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3595-6>.

Информация об авторе:

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the author:

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru