

Новый ингибитор ДПП-4 госоглиптин: первый опыт изучения эффективности и безопасности при сахарном диабете 2 типа в России

Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Галстян К.О.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Современная тактика лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) предполагает применение эффективных и безопасных сахароснижающих средств для профилактики диабетических сосудистых осложнений, с одной стороны, и снижения риска увеличения веса и гипогликемии – с другой. Этим целям соответствуют препараты с принципиально новым механизмом действия – ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (дППП-4). Вместе с тем, повсеместное распределение фермента в организме предполагает и проявление негликемических эффектов дППП-4 как положительного, так и отрицательного свойства. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых дППП-4 является актуальной задачей.

Цель. Изучение эффективности и безопасности нового дППП-4 госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином в ходе многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 299 пациентов с впервые выявленным СД2. 149 пациентов были рандомизированы в группу госоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина. Группы были сравнимы по исходным характеристикам. После рандомизации в течение 12 недель назначалась монотерапия (этап I) одним из исследуемых препаратов, затем решался вопрос о продолжении монотерапии или о комбинации с метформином (этап II). Результаты первых 12 недель наблюдения представлены в настоящей работе.

Результаты. Через 12 недель монотерапии HbA_{1c} достоверно снизилось с 8,61% до 7,41% ($p < 0,05$) в группе госоглиптина и с 8,7% до 7,34% ($p < 0,05$) в группе вилдаглиптина. Целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ достигли 59 пациентов (41%) в группе госоглиптина и 66 пациентов (44%) в группе вилдаглиптина ($p = 0,53$). За 12 недель монотерапии зарегистрировано 11 эпизодов легкой гипогликемии (7 в группе госоглиптина и 4 в группе вилдаглиптина), без клинических проявлений с гликемией $< 3,9$ ммоль/л по показателям глюкометра, всего 14 нежелательных явлений у 7 пациентов в обеих группах были расценены как «связанные» или «вероятно связанные» с госоглиптином или вилдаглиптином.

Заключение. На фоне монотерапии можно говорить о сравнимом профиле эффективности и безопасности госоглиптина и вилдаглиптина.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликированный гемоглобин; ингибиторы ДПП-4; госоглиптин; вилдаглиптин

Initial investigation of efficacy and safety of a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, gosogliptin, for type 2 diabetes in Russia

Nedosugova L.V., Petunina N.A., Galstyan K.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Current treatment strategies for type 2 diabetes mellitus (T2DM) are based on using safe and effective hypoglycaemic agents for preventing diabetic vascular complications and reducing the risks associated with weight gain and hypoglycaemia. These goals may be achieved using new agents with a fundamentally new mechanism of action: inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i). However, the wide distribution of this enzyme in the body is associated with extraglycaemic DPP-4i effects, both positive and negative. Thus, it is important to develop and implement new DPP-4i agents for clinical practice.

Aim. To investigate the efficacy and safety of a novel DPP-4i, gosogliptin, for use as monotherapy and in combination with metformin vs. vildagliptin as monotherapy and in combination with metformin for patients with drug-naïve type 2 diabetes in a multicentre, open, randomized clinical trial.

Materials and methods. We enrolled 299 drug-naïve type 2 diabetes patients; 149 patients were randomized to receive gosogliptin and 150 patients received vildagliptin. These groups had similar baseline characteristics. After randomization, 12 weeks of monotherapy was administered to both groups. Further, it was decided to continue the monotherapy or in combination with metformin, depending on each patient. The results after the first 12 weeks are presented in this paper.

Results. After 12 weeks of monotherapy, HbA_{1c} levels decreased significantly from 8.61% to 7.41% ($p < 0.05$) in the gosogliptin group and from 8.7% to 7.34% ($p < 0.05$) in the vildagliptin group; these changes were not significantly different between these groups. Tar-

get HbA_{1c} of $\leq 7.0\%$ was achieved for 59 patients (41%) who took gosogliptin and 66 patients (44%) who took vildagliptin ($p=0.53$). After 12 weeks of monotherapy, 11 episodes of mild hypoglycaemia occurred (7 on gosogliptin and 4 on vildagliptin), without clinical manifestations of blood glucose levels of <3.9 mmol/l based on metre readings. Only 14 adverse events (7 patients in each group) were assessed as 'related to' or 'probably related to' gosogliptin or vildagliptin.

Conclusion. Our preliminary monotherapy study showed comparable efficacy and safety profiles for gosogliptin and vildagliptin.

Keywords: Diabetes; glycated haemoglobin; DPP-4 inhibitors; gosogliptin; vildagliptin

DOI: 10.14341/DM2014481-86

Глобальное нарастание количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), предположительно, увеличится с 6,4% до 8% к 2030 г. [1]. Столь бурный рост заболеваемости СД2 связывают с увеличением распространения ожирения, снижением физической активности и ростом продолжительности жизни. Улучшение гликемического контроля остается главной целью лечения СД2, поскольку позволяет снизить риск прогрессирования сосудистых осложнений, являющихся основной причиной инвалидизации и повышения летальности, что было доказано многочисленными проспективными рандомизированными клиническими исследованиями (United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive), Atherosclerotic Disease, VAscular functioN, and genetiC Epidemiology (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) и Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study. Вместе с тем, метаанализ результатов исследований по интенсификации контроля гликемии показал, что длительность диабета, нарастание веса и случаи тяжелой гипогликемии ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой летальности именно при интенсивном лечении [2]. В связи с этим современная стратегия лечения СД2 основывается на максимально эффективном гликемическом контроле. Целью эффективного гликемического контроля является снижение прогрессирования сосудистых осложнений. Индивидуальный подход к гликемическому контролю осуществляется с момента диагностики заболевания во избежание риска увеличения веса и развития гипогликемических состояний [3]. Исходя из этого, на современном этапе применение гипогликемизирующих средств с доказанным сахароснижающим эффектом, низким риском гипогликемий и нейтральным влиянием на вес является наиболее перспективным.

Всем этим требованиям полностью соответствуют препараты инкретинового ряда – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, глиптины). В этой связи глиптины более доступны и удобны в применении, поскольку повышают содержание нативного ГПП-1 при пероральном приеме за счет блокады разрушающего инкретин фермента ДПП-4 и подавляют секрецию глюкагона. Кроме того, иДПП-4 обладают потенциальной возможностью влиять на негликемические механизмы развития осложнений за счет повсеместной распространенности фермента в организме.

ДПП-4 – фермент, отщепляющий дипептид глицин-пролин от глипро-2-нафтиламида путем гидролиза. Он экспрессируется в большинстве органов, а также присутствует в сыворотке и на клеточной поверхности Т-лимфоцитов [4]. Благодаря столь высокой распространенности, ДПП-4 взаимодействует с различными субстратами, участвуя в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний, влияет на клеточный апоптоз и опухолевый рост [5]. Таким образом, ингибирование ДПП-4 потенциально предполагает множественные эффекты, хотя в клинической практике используется только гипогликемизирующий эффект иДПП-4, реализуемый описанным выше механизмом. В условиях хронической гипергликемии активность ДПП-4 повышается, способствуя повышению постпрандиальной гипергликемии за счет инактивации ГПП-1 [6].

Повышение активности фермента наиболее тесно связано с повышением концентрации глюкозы в эндотелиальных клетках микрососудистого русла, поэтому ингибирование фермента глиптинами предполагает не только антигипергликемический, но и ангиопротекторный эффект [7]. Выявление кардиопротективных, гипотензивных и противовоспалительных эффектов иДПП-4 побуждает к разработке новых препаратов этой группы, не только способствующих снижению прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при СД2, но и потенциально показанных при лечении таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, язвенный колит, при реакциях отторжения аллотрансплантата [8–11], при болезни Паркинсона [12]. ДПП-4 (на поверхности Т-лимфоцитов идентифицируется как белок CD26), возможно, принимает участие и в патогенезе СД 1 типа (СД1), регулируя дифференцировку Т-лимфоцитов на повышение киллерной активности. Антигипергликемический эффект глиптинов был показан и при аутоиммунном СД1 [13].

Вместе с тем, повсеместное распределение фермента в организме предполагает и развитие нежелательных побочных явлений при его ингибировании. Самым первым вопросом, беспокоящим клиницистов, был риск развития острого панкреатита в результате повышения кишечного ГПП-1 при применении иДПП-4. Данные последнего метаанализа показывают, что на фоне приема инкретинов заболеваемость панкреатитом низкая и препараты не повышают риск его развития [14]. На фоне приема глиптинов нежелательные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта распространены меньше, чем на фоне метфор-

мина или агонистов рецепторов ГПП-1 [15]. Другим актуальным вопросом является возможный проонкогенный либо, напротив, противоопухолевый эффект иДПП-4. Известны факты, что некоторые опухолевые клетки аномально выделяют ДПП-4; вместе с тем ДПП-4/CD26 считается ферментом с функцией онкопрессора. Подавление экспрессии ДПП-4/CD26 глиптинами в одних случаях может снижать риск развития рака (гепатоцеллюлярный рак, карцинома почек, астроцитомы и мезотелиомы мозга, хронический лимфолейкоз), тогда как в других (рак предстательной железы, карцинома яичника, мелкоклеточный рак легких, меланома) — увеличивать этот риск [5]. Наиболее частые побочные эффекты, наблюдаемые на фоне глиптинов — назофарингиты, головная боль, тошнота и аллергия, также связаны с ингибированием активности ДПП-4, в результате чего повышается период полураспада брадикинина и субстанции P, приводя к повышению проницаемости сосудов, особенно на фоне одновременного приема ингибиторов АПФ [16].

В настоящее время в клинической практике достаточно широкое распространение получили такие глиптины, как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, лицензированные FDA и EU.

В ходе Петербургского международного экономического форума-2012 Pfizer передала «Сатерекс» (дочерней компании крупнейшего российского негосударственного научно-исследовательского центра в области живых систем — Центра Высочайших Технологий «ХимРар») эксклюзивные права на разработку, производство и регистрацию инновационного вещества — молекулы госоглиптина. Госоглиптин — новый обратимый ингибитор ДПП-4. К настоящему времени проведено семь клинических исследований (КИ) с применением препарата госоглиптин: пять исследований 1-й фазы и два международных многоцентровых КИ 2-й фазы. В рамках этих исследований 624 пациента получали госоглиптин в дозах от 0,3 мг до 300 мг. При изучении фармакокинетики наблюдали быстрое всасывание госоглиптина после однократного перорального введения натощак со средним T_{max} от 0,5 до 1,5 ч. Снижение концентраций в сыворотке после всасывания имело двухфазный характер. Период полувыведения ($T_{1/2}$) был равен от 15,1 до 27,4 ч в диапазоне доз от 0,3 до 300 мг. Прием госоглиптина приводил к дозозависимому снижению активности ДПП-4, с максимальным ингибированием ферментативной активности через 1 ч после введения для всех доз при введении натощак. Среднее ингибирование ДПП-4 в течение 24 ч после введения составило более 80% для дозы 30 мг.

По результатам КИ IIb фазы в качестве основных доз для многократного применения у пациентов с СД2 были выбраны 20 мг и 30 мг один раз в сутки. Максимальная длительность ежедневного приема госоглиптина в проведенных исследованиях составляла 12 недель. При изучении эффективности указанных доз (20 мг и 30 мг) было доказано статистически значимое снижение HbA_{1c} через 12 недель после начала лечения по сравнению с плацебо на фоне приема стабильных доз метформина (скорректи-

рованное по плацебо значение $-0,79\%$ и $-0,92\%$ для 20 мг и 30 мг соответственно). У пациентов, получавших 20 мг или 30 мг, также наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глюкозы плазмы натощак и была продемонстрирована большая вероятность достижения целевого значения $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ по сравнению с пациентами в группе плацебо. В целом в исследованиях 1-й и 2-й фазы госоглиптин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, сравнимую с данными, полученными у пациентов на плацебо.

Цель

Изучение эффективности и безопасности нового иДПП-4 госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином в ходе многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственной терапии.

Материалы и методы

В апреле 2013 г. в 26 клинических центрах России стартовало КИ III фазы «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии». В мае 2014 г. в соответствии с протоколом КИ была проведена статистическая обработка результатов первых 12 недель терапии исследуемым препаратом госоглиптин и препаратом сравнения вилдаглиптин всех включенных в исследование пациентов, и именно эти данные являются предметом представляемой публикации.

Согласно протоколу КИ, пациенты с впервые выявленным СД2 после прохождения всех необходимых процедур исследования (подписание информированного согласия, соответствие критериям включения/исключения, а также периода обучения в Школе сахарного диабета), рандомизировались в исследование с назначением медикаментозной терапии одним из монопрепаратов — госоглиптином или вилдаглиптином. Данный период монотерапии продолжался 12 недель, после чего по результатам оценки состояния углеводного обмена решался вопрос о продолжении монотерапии или назначении комбинации монопрепарата с метформином. В целом продолжительность периода активного лечения в исследовании составляет 36 недель, по окончании которого в течение 4 недель был предусмотрен период наблюдения.

Всего в исследование было рандомизировано 299 пациентов (149 в группу госоглиптина и 150 в группу вилдаглиптина). 10 пациентов досрочно завершили исследование после прохождения рандомизации (2 — в группе вилдаглиптина (1,3%) и 8 — в группе го-

Таблица 1

Демографические характеристики исследуемой популяции		
-	Госоглиптин	Вилдаглиптин
Пол, м/ж	63/83	77/73
Возраст, лет	55,7 (27–75)	56,72 (29–77)
ИМТ, кг/м ²	32,08 (СО 4,315)	31,78 (СО 4,266)
САД, мм рт.ст.	134 (107–160)	132,6 (100–163)
НbA _{1c} %	8,61 (СО 0,98)	8,7 (СО 1,05)
ГПН, ммоль/л	9,51 (СО 2,485)	9,50 (СО 2,795)

СО – стандартное отклонение
соглиптина (5,4%)), данное соотношение не имеет статистической значимости, p=0,061.

Основными причинами досрочного завершения исследования являлись: значимые нарушения протокола КИ, значимые нежелательные явления (НЯ) или серьезные нежелательные явления (СНЯ), отзыв информированного согласия и потеря контакта с пациентом.

Группы рандомизированных пациентов в КИ были сравнимы по демографическим и прочим исходным характеристикам (пол, возраст, раса, ИМТ, сопутствующие заболевания, НbA_{1c} и концентрация глюкозы в плазме крови натощак (ГПН)) (табл. 1).

Гликемию определяли гексокиназным методом.

НbA_{1c} определяли методом капиллярного электрофореза на приборе CapillaryHbA_{1c} (Sebia), сертифицированным в соответствии с NGSP и IFCC и стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в NACB и DCCT.

Для контроля гликемии пациенты обеспечивались глюкометрами и тест-полосками, им выдавался дневник самоконтроля с проведением инструктажа по правилам пользования глюкометром и заполнению дневника самоконтроля.

В соответствии с Протоколом КИ, начальные дозы препаратов в исследовании составляли: госоглиптин – 20 мг однократно в сутки, утром; вилдаглиптин – 50 мг однократно в сутки, утром.

Спустя 4 недели терапии пациентам, не достигшим целевых показателей терапии по данным самоконтроля, проводилась титрация дозы исследуемого препарата или препарата сравнения: увеличение дозы госоглиптина до 30 мг однократно утром; вилдаглиптина – до 100 мг в сутки (по 50 мг утром и вечером). Этап монотерапии продолжался далее еще в течение 8 недель (общий период монотерапии – 12 недель).

Показатели, не удовлетворяющие целевым показателям терапии, по которым оценивалась целесообразность титрации дозы: более половины значений глюкозы натощак по данным дневника $\geq 7,0$ ммоль/л и/или через 2 ч после еды $\geq 9,0$ ммоль/л. Определения (7 контрольных точек в сутки) проводились в течение как минимум 3 дней в неделю, предшествующую очередному визиту пациента в исследовательский центр.

Результаты и их обсуждение

В процессе этапа монотерапии коррекция (увеличение) дозы исследуемого препарата или препарата срав-

нения потребовалась 118 (79,3%) пациентам в группе госоглиптина и 118 (78,7%) пациентам в группе вилдаглиптина.

При оценке параметров эффективности получены убедительные данные по первичной конечной точке, а именно: изменение НbA_{1c} по окончании 12-недельного периода монотерапии при сравнении с исходными значениями.

Исходно, на неделе 0, средний показатель НbA_{1c} в группе госоглиптина составлял 8,61%, в группе сравнения – 8,7%. К неделе 12 активного лечения на этапе монотерапии уровень НbA_{1c} значительно снизился в обеих группах и составил 7,41% на фоне терапии исследуемым препаратом госоглиптин и 7,34% на фоне терапии препаратом сравнения. Таким образом, среднее снижение НbA_{1c} после 12 недель монотерапии составило 0,91% (p < 0,05) в группе исследуемого препарата и 1,05% (p < 0,05) – в группе препарата сравнения. Динамика НbA_{1c} представлена на рис. 1.

Разница между группами лечения по протоколу по снижению НbA_{1c} составила 0,113 (-0,133; 0,359; ДИ 95%), что определенно соответствует не уступающей эффективности исследуемого препарата госоглиптина препарату сравнения вилдаглиптину.

Еще одним важнейшим критерием оценки эффективности являлась доля пациентов, достигших целевых показателей терапии, а именно НbA_{1c} $\leq 7\%$ к исходу 12 недели активного лечения. Были обработаны результаты 292 пациентов (141 в группе госоглиптина и 148 в группе вилдаглиптина), из которых указанного целевого показателя достигли 59 пациентов в группе исследуемого препарата (41%) и 66 пациентов в группе препарата сравнения (44,6%), что не имеет статистически значимой разницы (p=0,53). Всего целевых значений терапии на фоне приема монопрепаратов достигли 125 пациентов (42,8%) из обеих групп.

Необходимо сказать о параметрах безопасности проводимой терапии. Было зарегистрировано 83 нежелательных явления (НЯ), из которых всего 14 НЯ у 7 пациентов в обеих группах были расценены исследователями как «связанные» или «вероятно связанные» с исследуемым препаратом или препаратом сравнения, такие как: гипергликемия натощак, запор, «боли в боку»,

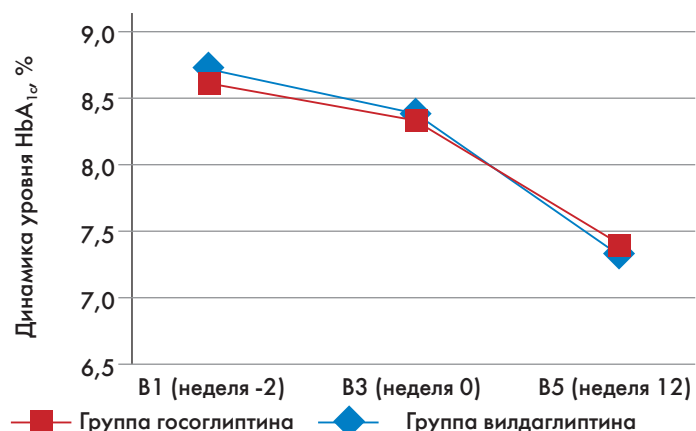


Рис. 1. Динамика НbA_{1c} в исследуемых группах.

аллергическая реакция, повышение содержания общего билирубина и трансаминаз, остеохондроз, головная боль, головокружение, глюкозурия, зуд кожи.

За 12 недель активного лечения на этапе монотерапии зарегистрировано 11 эпизодов легкой гипогликемии (7 в группе глосглиптина и 4 в группе вилдаглиптина), статистически значимой разницы в этих данных не выявлено. Клинической значимости указанные эпизоды не имеют, так как эти данные представляли собой регистрацию значений глюкометра ниже 3,9 ммоль/л при отсутствии клинических проявлений гипогликемии.

Заключение

Таким образом, промежуточная оценка результатов позволяет заключить, что эффективность и безопасность глосглиптина в ходе 12 недель наблюдения была сопоставима с эффективностью и безопасностью вил-

даглиптина, и можно полагать, что и по завершении 36 недель активной терапии исследуемый препарат глосглиптин сохранит сравнимые профили эффективности и безопасности с самым популярным в нашей стране препаратом сравнения из группы иДПП-4 вилдаглиптином.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и других потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы являются соисследователями III фазы препарата глосглиптина в исследовательском центре на базе ГКБ №67 (Москва). Статистический материал по результатам промежуточного анализа предоставлен компанией-спонсором клинического исследования ООО «Сатерекс».

Список литературы

1. Сунцов ЮИ. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2012;1: 6–10. [Suntsov YI. Modern antihyperglycemic agents prescribed in Russia for type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2012;(1):6–9.] doi: 10.14341/2072-0351-5971
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2009;19(9):604–612. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV (6th edition). Diabetes mellitus. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
4. Mentlein R, Heymann E, Scholz W, Feller AC, Flad H. Dipeptidyl peptidase IV as a new surface marker for a subpopulation of human T-lymphocytes. Cellular Immunology 1984;89(1):11–19. doi: 10.1016/0008-8749(84)90192-8
5. Zhou Y, Yang L, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Multitarget drugs, not only antidiabetes drugs. Journal of Diabetes 2014;6(1):21–29.
6. 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. doi: 10.1007/s00125-005-1749-8
7. Pala L, Pezzatini A, Dicembrini I, Ciani S, Gelmini S, Vannelli BG, et al. Different modulation of dipeptidyl peptidase-4 activity between microvascular and macrovascular human endothelial cells. Acta Diabetol 2010;49(Suppl 1):S59–59. doi: 10.1007/s00592-010-0195-3
8. Hafler DA, Fox DA, Manning ME, Schlossman SF, Reinherz EL, Weiner HL. In Vivo Activated T Lymphocytes in the Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid of Patients with Multiple Sclerosis. N Engl J Med 1985;312(22):1405–1411. doi: 10.1056/NEJM198505303122201
9. Hildebrandt M, Rose M, Rüter J. Dipeptidyl Peptidase IV (DP IV, CD26) in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Scand J Gastroenterol 2001;36(10):1067–1072. doi: 10.1080/003655201750422675
10. Gotoh H, Hagihara M, Nagatsu T, Iwata H, Miura T. Activities of dipeptidyl peptidase II and dipeptidyl peptidase IV in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Chem 1989;35(6):1016–1018. PubMed PMID: 2567214
11. Christopherson 2nd KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. Science 2004;305(5686):1000–1003. doi: 10.1126/science.1097071
12. Wang Y, Hoffer BJ, Greig NH. DPP-4 Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease. 2011. Available from: https://www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=1339
13. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. Diabetic Medicine 2011;28(10):1176–1181. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03331.x
14. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Wong E, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ 2014;348:g2366. doi: 10.1136/bmj.g2366
15. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews D, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1366. doi: 10.1136/bmj.e1369
16. Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. Ther Adv Drug 2014;5(3):138–146.

Недосугова Людмила Викторовна	д.м.н., проф. кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация Email: profmila@rambler.ru
Петунина Нина Александровна	д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Галстян Карина Оганесовна	аспирант кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
