



За гранью гликемического контроля: плеiotропные эффекты ситаглиптина

О.Д. Дыгун, к.м.н., А.Р. Волкова, д.м.н., проф., Ю.Ш. Халимов, д.м.н., проф., С.В. Дора, д.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Дыгун, dod.90@mail.ru

Для цитирования: Дыгун О.Д., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Дора С.В. За гранью гликемического контроля: плеiotропные эффекты ситаглиптина. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-32-36

Ситаглиптин применяется для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Однако современные исследования раскрывают его способность оказывать значительное влияние на другие системы организма, выходящее за рамки управления уровнем глюкозы. Установлено, что ситаглиптин может снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, влияя на липидный спектр крови и вес больных, замедлять прогрессирование хронической болезни почек и фиброза печени. Препарат может быть полезен при лечении заболеваний, вызванных нарушением работы иммунной, репродуктивной и центральной нервной систем. В статье приведена актуальная информация клинических исследований ситаглиптина в разных когортах пациентов.

Ключевые слова: ситаглиптин, сахарный диабет, плеiotропные эффекты

Введение

Согласно данным Росстата и Минздрава России, в нашей стране распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа продолжает увеличиваться. На 2022 г. в России было зарегистрировано 5,2776 млн больных СД 2 типа. Количество новых случаев составило 373,4 тыс. [1].

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа в значительной степени влияет на социально-экономическую ситуацию. Известно, что данная патология сопряжена с высокими расходами на здравоохранение, как прямыми, так и косвенными, включая оплату медикаментов, диагностических процедур, госпитализаций и утраты трудоспособности.

В контексте возрастающей распространенности СД 2 типа в России актуальной становится разработка и реализация эффективных программ профилактики и управления заболеванием. Эффективное управле-

ние гликемией считается ключевым аспектом лечения и профилактики развития осложнений, ассоциированных с диабетом.

В связи со сказанным ранее особое внимание в терапевтических стратегиях заслуживают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 – класс сахароснижающих препаратов, способствующих увеличению уровня инкретинных гормонов, таких как глюкозоподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП).

Преимуществами иДПП-4 при лечении СД 2 типа являются минимальный риск развития гипогликемии, нейтральный эффект на массу тела, хорошая переносимость и удобство использования (как правило, один раз в день). Кроме того, препараты данной группы могут применяться как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с другими сахароснижающими средствами.



Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в реальной клинической практике иДПП-4 являются наиболее часто назначаемыми по сравнению с другими новыми классами сахароснижающими препаратами. С 2010 по 2022 г. среди новейших классов сахароснижающих препаратов на иДПП-4 приходилось 13,3% назначений, на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 – 8,7%, на агонисты рецепторов ГПП-1 – 1,0% [2].

Ситаглиптин стал первым иДПП-4, одобренным экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [3]. Столь быстрая популярность и признание в клинической практике обусловлены хорошей эффективностью и профилем безопасности [4–6].

Согласно официальной инструкции, ситаглиптин характеризуется высокой биодоступностью и достигает максимальной концентрации в крови примерно через один – четыре часа после приема. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов и выводится из организма преимущественно почками. Период полувыведения ситаглиптина составляет около 12,4 часа, что позволяет принимать его один раз в день.

Эффекты ситаглиптина

Гликемический контроль

Ситаглиптин воздействует на уровень гликированного гемоглобина, глюкозы в плазме натощак и после приема пищи.

В исследовании TECOS ситаглиптин продемонстрировал уменьшение абсолютного значения гликированного гемоглобина на 0,24–0,60% через четыре месяца от начала терапии в зависимости от расовой принадлежности пациента [7].

Масса тела

В условиях реальной клинической практики использование ситаглиптина, как правило, не сопровождается изменением массы тела, что согласуется с данными литературы. Так, метаанализ результатов 18 клинических исследований, проведенный L. Japani и соавт. [8], показал, что ситаглиптин в сочетании с метформином или без него приводил к уменьшению веса и индекса массы тела при длительности лечения более шести месяцев.

Сердечно-сосудистая система

В исследовании TECOS было продемонстрировано, что ситаглиптин не увеличивает риск наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 9]. Более глубокий анализ данных показал, что ситаглиптин способен оказывать некоторые положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Один из механизмов протективного воздействия может быть связан с улучшением функции эндотелия сосудов.

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функционировании сердечно-сосудистой системы. В некоторых исследованиях отмечено, что ситаглиптин может стимулировать выработку оксида азота в эндотелии, что способствует расширению сосудов и улучшению кровотока. В исследовании M. Xu и соавт. было установлено, что ситаглиптин увеличивал количество эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови [10]. Количество эндотелиальных прогениторных клеток положительно коррелировало с уровнем периферического ГПП-1, оксида азота и стромального производного фактора 1α. Наблюдаемые эффекты важны для снижения сосудистого риска на ранних стадиях диабета, до появления макрососудистых осложнений. Согласно результатам исследования Y. Zhao и соавт., ситаглиптин замедлял утолщение комплекса «интима – медиа» сонных артерий у пациентов с СД 2 типа и повышенным сывороточным уровнем мочевой кислоты [11].

Благодаря улучшению гликемического контроля и влиянию на эндотелий сосудов ситаглиптин способен замедлять прогрессирование атеросклероза. Так, в исследовании B. Li и соавт. лечение данным препаратом значительно снизило скорость прогрессирования коронарного атеросклероза у лиц с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца [12].

Кроме того, ситаглиптин не влиял на уровень таких маркеров воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок, лейкоциты и интерлейкин 6 (ИЛ-6) [13]. Лечение ситаглиптином также не оказывало значимого влияния на параметры оксидативного стресса у пациентов с СД 2 типа [14].

Липидный спектр крови

В настоящее время убедительные данные в пользу того, что терапия ситаглиптином влияет на уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов, отсутствуют. Чтобы подтвердить благоприятное воздействие ситаглиптина на липидный профиль крови, анализируются белки, входящие в состав липопротеинов. Так, K. Tanimura-Inagaki и соавт. в течение шести месяцев оценивали параметры липидного спектра крови у 81 пациента с СД 2 типа, получавшего ситаглиптин, и у 83 пациентов с СД 2 типа, не получавших ситаглиптина [15]. Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, а также аполипопротеина В остался неизменным в обеих группах. Однако показатели аполипопротеинов В-48, С-II и С-III уменьшились только у применявших ситаглиптин.

Известно, что аполипопротеин В-48 синтезируется в кишечнике. Значительное уменьшение уровня аполипопротеина В-48 в отсутствие изменения уровня аполипопротеина В может свидетельствовать о том, что иДПП-4 более существенно воздействуют на кишечный путь, чем на печеночный.



Функция почек

В большинстве исследований ситаглиптин не оказывал значительного влияния на скорость клубочковой фильтрации, что указывает на его относительную безопасность при длительном применении у пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек [16–18].

Установлено также, что ситаглиптин может уменьшать альбуминурию – показатель, который часто ассоциируется с ухудшением функции почек у пациентов с СД. Так, в исследовании К. Rajesh и соавт. в группе ситаглиптина наблюдалось значительное уменьшение соотношения «альбумин/креатинин» в моче, уровня гликированного гемоглобина, тощаковой гликемии, постприандиальной гликемии и систолического давления [19]. Аналогичные результаты были получены в исследовании R. Narimani и соавт. [17].

Функция печени

На сегодняшний день получены данные, подтверждающие потенциальную пользу ситаглиптина при неалкогольной жировой болезни печени. Так, в исследовании А. Doustmohammadian и соавт. у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, получавших терапию ситаглиптином, было подтверждено значимое снижение показателей фиброза печени, а также аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы по сравнению с применявшимися плацебо [20]. Х. Wang и соавт. установили, что ситаглиптин эффективно корректировал нарушения метаболизма глюкозы, однако не влиял на уровень внутрипеченочных липидов у страдавших СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени [21].

Для окончательных выводов о влиянии ситаглиптина на функцию печени требуются более масштабные и долгосрочные клинические испытания.

Иммунная система

Фермент ДПП-4, также известный как CD26, играет важную роль в иммунной системе. Установлено, что он участвует в модуляции иммунного ответа путем взаимодействия с рядом иммунных медиаторов.

В исследовании М. Lusch и соавт. были включены 118 пациентов с псориазом, не страдавших СД 2 типа [22]. Лечение ситаглиптином в комбинации с фототерапией узкополосным ультрафиолетом В привело к статистически значимому, хотя не очень клинически выраженному, улучшению симптомов по сравнению с использованием только фототерапии у пациентов с умеренной степенью псориаза. Однако значимой положительной динамики уровня цитокинов в сыворотке крови (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-23 и ИЛ-17A), адипокинов (резистина, лептина, адипонектина) или гормонов (инсулина, ГИП, ГПП-1) не зафиксировано. Не было также выявлено значимых различий в отношении экспрессии мРНК генов ИЛ-23, ФНО- α и ДПП-4 в мононуклеарных клетках периферической крови или коже.

Вопрос о влиянии терапии ситаглиптином на течение COVID-19 остается актуальным, особенно с учетом того, что сахарный диабет является одним из факторов риска тяжелого течения инфекции. Е.М. Mikhael и соавт. представили подробный обзор 14 статей, в девяти из которых подтверждена эффективность ситаглиптина при COVID-19, в трех – ситаглиптин указан как неэффективный или даже опасный препарат при COVID-19, в одном – четкая позиция авторов исследования об использовании ситаглиптина при COVID-19 отсутствовала [23]. Оценке безопасности ситаглиптина в период пандемии было посвящено только одно исследование, подтвердившее безопасность препарата.

Чтобы установить преимущества ситаглиптина при лечении COVID-19 у пациентов с СД 2 типа или без такового, необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

Репродуктивные нарушения у женщин

На данный момент времени убедительных данных о прямом влиянии ситаглиптина на репродуктивную функцию у женщин не получено.

S. Tewary и соавт., которые занимались проблемой привычного невынашивания беременности, обнаружили, что такое связано с потерей мезенхимальных клеток-предшественников эндометрия [24]. Ингибиторы ДПП-4 могут увеличивать доминирование и приживление клеток, происходящих из костного мозга, в местах тканевого повреждения. Ситаглиптин повышал количество мезенхимальных клеток-предшественников эндометрия и замедлял децидуальное старение. К недостаткам исследования было отнесено использование малой выборки пациенток (15 в группе ситаглиптина и 17 в группе плацебо). Тем не менее данное исследование обосновывало целесообразность проведения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

Исследование, проведенное J.K. Devin и соавт., включало 18 пациенток, страдавших синдромом поликистозных яичников [25]. Терапия ситаглиптином способствовала уменьшению пиковой концентрации глюкозы в крови в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест, а также количества висцеральной жировой ткани. У женщин с повышенным содержанием висцеральной жировой ткани выявлено четырехкратное снижение среднего уровня соматотропного гормона (СТГ) по сравнению с пациентками, у которых не отмечалось избытка висцеральной жировой ткани. Ранее авторы исследования доказали, что низкий уровень СТГ связан с нарушением функции дилатации артериальных кондуитов, снижением активности тканевого активатора плазминогена, изменением фибринолитической реакции на венозную окклюзию. Эти нарушения можно корректировать терапией СТГ. Нормализация секреции СТГ представляется одним из способов решения проблемы избыточного количества висцеральной жировой ткани и увели-



чения сердечно-сосудистых рисков. Хотя ситаглиптин не повышал ночной уровень СТГ, он увеличил период полураспада СТГ и интервал между пиками его секреции.

Болезнь Альцгеймера

Одним из факторов риска развития болезни Альцгеймера и деменции является СД 2 типа. Инсулин участвует в пролиферации нейронов, их дифференцировке и формировании памяти [26].

Известно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера в разных областях головного мозга (например, в мозжечке и гиппокампе) выявляется повышенная инсулинорезистентность вне зависимости от наличия диабета [27]. Поэтому логично предположить, что сахароснижающие препараты могли бы влиять на риск развития болезни Альцгеймера.

В связи со сказанным ранее особый интерес может представлять исследование Н. Akimoto и соавт. [28]. В исследовании «случай – контроль» приняли участие 66 085 пациентов, получавших терапию одним сахароснижающим препаратом. Возраст пациентов составил 65 лет и старше. Из 66 085 пациентов 1250 страдали болезнью Альцгеймера и получали соответствующую терапию (случай), у 64 835 – данная патология отсутствовала (контроль). Исследователи оценивали риск возникновения болезни Альцгеймера у пациентов, получавших монотерапию метформином или другими сахароснижающими препаратами. Применение ситаглиптина ассоциировалось с более низким риском возникновения болезни Альцгеймера по сравнению с использованием метформина.

Для более точного определения влияния ситаглиптина на функцию центральной нервной системы требуются дополнительные исследования.

Портрет пациента

На основании проведенного анализа литературы можно составить портрет пациента с СД 2 типа, у которого назначение ситаглиптина может иметь определенные преимущества:

- пожилой и старческий возраст [29];
- недостижение целевой гликемии на фоне модификации образа жизни;
- минимизация риска возникновения гипогликемии (в частности, пациенты с хронической болезнью почек или старшего возраста для снижения вероятности развития деменции);
- отсутствие потребности в снижении массы тела;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний без серьезных сердечно-сосудистых осложнений;
- легкое или умеренное нарушение функции почек.

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 – важный класс препаратов для лечения СД 2 типа, в котором ситаглиптин является одним из наиболее изученных и широко используемых.

На сегодняшний день установлено, что ситаглиптин обладает эффектами, выходящими за рамки его основного действия – снижения уровня глюкозы в крови. Плейотропное действие препарата делает его привлекательной опцией для лечения СД 2 типа у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и других сопутствующих заболеваний.

Несмотря на значительный объем данных о дополнительных потенциальных возможностях ситаглиптина, необходимо проведение дальнейших исследований для полного понимания механизмов таковых. 🌐

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2023 г. // <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>.
2. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2-го типа. *Терапия*. 2023; 9: 117–124.
3. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И. и др. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Фармация и фармакология*. 2023; 11 (1): 19–47.
4. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
5. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K., et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (12): 2632–2637.
6. Bossi A.C., De Mori V., Galeone C., et al. PERSistent Sitagliptin treatment & Outcomes (PERS&O 2.0) study, long-term results: a real-world observation on DPP4-inhibitor effectiveness. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001507.
7. Davis T.M.E., Mulder H., Lokhnygina Y., et al. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (6): 1427–1434.
8. Janani L., Bamehr H., Tanha K., et al. 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.
9. Scirica B.M., Im K., Murphy S.A., et al. Re-adjudication of the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) with study-level meta-analysis of hospitalization for heart failure from cardiovascular outcomes trials with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2022; 45 (7): 794–801.



10. Xu M., Zhao X., Zheng M., et al. Acute effects of sitagliptin on progenitor cells and soluble mediators in newly diagnosed type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 58 (9): 491–503.
11. Zhao Y., Wang H., Ke D., et al. Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes and hyperuricemia patients: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021; 12: 20406223211026993.
12. Li B., Luo Y.R., Tian F., et al. Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2020; 300: 10–18.
13. Teragawa H., Morimoto T., Fujii Y., et al. Effect of anagliptin versus sitagliptin on inflammatory markers: sub-analysis from the REASON trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 4993–5001.
14. Sivalingam S., Larsen E.L., van Raalte D.H., et al. The effect of liraglutide and sitagliptin on oxidative stress in persons with type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 10624.
15. Tanimura-Inagaki K., Nagao M., Harada T., et al. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: a randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108119.
16. Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R., et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 2016; 39 (12): 2304–2310.
17. Narimani R., Kachuei A., Rezvanian H., et al. Effect of sitagliptin on proteinuria in patients with type 2 diabetes – a renoprotective effect of sitagliptin. *J. Res. Med. Sci.* 2021; 26: 35.
18. Tomonaga O., Sakura H., Hashimoto N., et al. Renal function during an open-label prospective observational trial of sitagliptin in patients with diabetes: a sub-analysis of the JAMP study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (1): 32–40.
19. Rajesh K., Asuvathi R. Randomized and comparative study analyzing efficacy and safety profile of sitagliptin in early diabetic nephropathy. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2023; 13 (9): 1933–1937.
20. Doustmohammadian A., Nezhadisalami A., Safarnezhad Tameshke F., et al. A randomized triple-blind controlled clinical trial evaluation of sitagliptin in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver diseases without diabetes. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 937554.
21. Wang X., Zhao B., Sun H., et al. Effects of sitagliptin on intrahepatic lipid content in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 866189.
22. Lynch M., Malara A., Timoney I., et al. Sitagliptin and Narrow-Band Ultraviolet-B for Moderate Psoriasis (DINUP): a randomised controlled clinical trial. *Dermatology.* 2022; 238 (1): 140–147.
23. Mikhael E.M., Ong S.C., Sheikh Ghadzi S.M. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of COVID-19. *J. Pharm. Pract.* 2023; 36 (4): 980–987.
24. Tewary S., Lucas E.S., Fujihara R., et al. Impact of sitagliptin on endometrial mesenchymal stem-like progenitor cells: a randomised, double-blind placebo-controlled feasibility trial. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102597.
25. Devin J.K., Nian H., Celedonio J.E., et al. Sitagliptin decreases visceral fat and blood glucose in women with polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (1): 136–151.
26. Ghasemi R., Haeri A., Dargahi L., et al. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol. Neurobiol.* 2013; 47 (1): 145–171.
27. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1316–1338.
28. Akimoto H., Negishi A., Oshima S., et al. Antidiabetic drugs for the risk of Alzheimer disease in patients with type 2 dm using FAERS. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Demen.* 2020; 35: 1533317519899546.
29. Шестакова М.В., Варапова Г.Р., Викулова О.К. и др. Национальный Совет Экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (6): 619–625.

Beyond Glycemic Control: Pleiotropic Effects of Sitagliptin

O.D. Dygun, PhD, A.R. Volkova, MD, PhD, Prof., Yu.Sh. Khalimov, MD, PhD, Prof., S.V. Dora, MD, PhD

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Contact person: Olga D. Dygun, dod.90@mail.ru

Sitagliptin is used to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. However, modern research is revealing its ability to have significant effects on other systems of the body, going beyond simply managing glucose levels. Sitagliptin can reduce the risk of cardiovascular complications, affect the blood lipid spectrum, and the patient's weight. Sitagliptin has also been demonstrated to slow the progression of chronic kidney disease. Sitagliptin may slow the progression of liver fibrosis. It may also be useful in treating diseases caused by disorders of the immune system, reproductive system and central nervous system.

The review summarizes current information on clinical trials using sitagliptin in different patient cohorts.

Keywords: sitagliptin, diabetes mellitus, pleiotropic effects