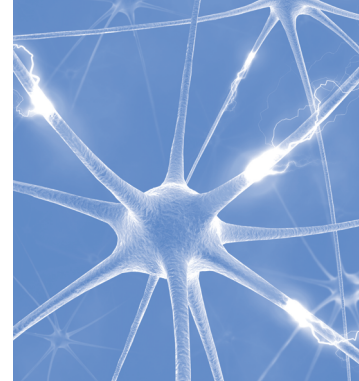


Ниша ингибитора дипептидилпептидазы-4 алоглиптина в терапии сахарного диабета 2 типа



Пешева Е.Д.,
Фадеев В.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор основных препаратов, назначаемых пациентам с диагностированным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), и отдельно рассмотрен ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) алоглиптин.

В течение многих лет было принято считать, что интенсивный гликемический контроль у пациентов с СД2 приводит к улучшению макрососудистых исходов. Однако современные данные, на основании которых были сформированы новейшие клинические рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом, обеспечили переход от чисто глюкоцентрической точки зрения к нынешнему безопасному подходу, ориентированному на сердечно-сосудистый исход и поддержание функции почек.

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, относятся к классу инкретиномиметиков. Ингибирование фермента ДПП-4 приводит к усилению активности эндогенного глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, что в конечном итоге приводит к усилению секреции инсулина клетками поджелудочной железы и последующему снижению уровня глюкозы в крови, а также гликированного гемоглобина. Эти препараты широко доступны для лечения пациентов с СД2 уже более 10 лет. Гликемический контроль, обеспечиваемый ингибиторами ДПП-4, при монотерапии приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина от 0,5 до 1,0%. В случае комбинированной терапии в сочетании с другими сахароснижающими препаратами можно достичь более значимого влияния на уровень гликированного гемоглобина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Ниша ингибитора дипептидилпептидазы-4 алоглиптина в терапии сахарного диабета 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-69-74>

Статья поступила в редакцию 17.08.2022. **Принята в печать** 19.09.2022.

Ключевые слова:

сахарный диабет; сердечно-сосудистые исходы; сахароснижающая терапия; ингибиторы дипептидилпептидазы-4; глиптины

Niche of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in hypoglycemic therapy of type 2 diabetes mellitus

Pesheva E.D., Fadeev V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The article provides an overview of the main drugs prescribed during management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and separately considers the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor alogliptin.

For many years, it has been assumed that intensive glycemic control in patients with T2DM results in improved macrovascular outcomes. However, current data, on the basis of which the latest clinical guidelines for management of patients with diabetes mellitus have been formed, have led to a transition from a purely glucocentric point of view to the current safe approach focused on cardiovascular outcome and maintenance of kidney function.

DPP-4 inhibitors, or gliptins, belong to the class of incretin mimetics. DPP-4 inhibition leads to an increase of endogenous glucagon-like peptide-1 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) activity which ultimately leads to an increase insulin secretion in pancreatic β -cells and a subsequent decrease in blood glucose levels, as well as glycated hemoglobin levels. These drugs have been widely available for the treatment of patients with T2DM for more than a decade. Glycemic control provided by DPP-4 inhibitors leads to a decrease in glycated hemoglobin levels in case of monotherapy from 0.5 to 1.0%. In case of combination therapy with other hypoglycemic drugs, a more significant effect on the level of HbA1c can be achieved.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Pesheva E.D., Fadeev V.V. Niche of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in hypoglycemic therapy of type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (3): 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-69-74> (in Russian)

Received 17.08.2022. **Accepted** 19.09.2022.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular outcomes; hypoglycemic therapy; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; gliptins

Долгое время внимание врачей было сосредоточено преимущественно на контроле гликемии. Основными инструментами для управления глюкозой были инсулин, препараты сульфонилмочевины и бигуаниды. Параллельно этому проводили клинические исследования, оценивающие значимость вклада интенсивного контроля уровня гликированного гемоглобина и гликемического профиля, а также влияние других факторов на снижение риска микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД2). Известно, что у пациентов с диабетом более высокие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как атеросклероз, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и прогрессирование сердечной недостаточности (СН).

Эпидемиологические исследования показали, что хороший гликемический контроль у пациентов с СД2 способен снизить риск серьезных сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений [1, 2]. Однако ярким примером негативного влияния тактики ведения пациента путем назначения более выраженной сахароснижающей терапии стало исследование ACCORD, которое было досрочно прекращено вследствие резкого увеличения смертности в группе интенсивного гликемического контроля. Исследователи пришли к выводу, что интенсификация сахароснижающей схемы лечения, особенно у людей с высоким риском гипогликемии, может привести к увеличению риска макрососудистых событий. В настоящее время существуют конечные точки безопасности сердечно-сосудистых заболеваний (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, Major adverse cardiovascular events, MACE), указание на соответствие которым требуется от инструкций современных сахароснижающих препаратов, как и подтверждение безопасности их использования в рамках проведения гликемического контроля.

Учитывая постепенное ухудшение гликемического контроля с течением времени после постановки диагноза СД2, а также прогрессирующий характер его течения, необходима своевременная модификация терапии (не позднее чем через 6 мес от момента коррекции лечения) с учетом индивидуальных потребностей пациента (рис. 1). В качестве монотерапии, как правило, отдается предпочтение метформину как препарату первой линии. Для него характерны низкий риск развития

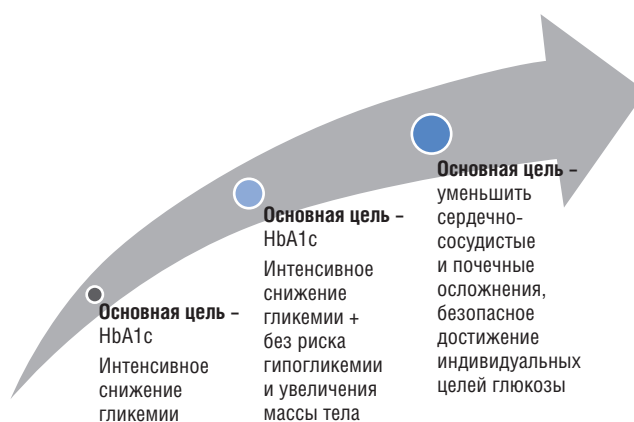


Рис. 1. Модификация терапии сахарного диабета 2-го типа с учетом индивидуальных потребностей пациента

гипогликемических состояний, изученная долгосрочная безопасность применения, низкая стоимость лечения. Однако в случае наличия противопоказаний или развития стойких побочных эффектов альтернативой по назначению метформина могут выступить другие препараты с низким риском гипогликемии (наиболее предпочтительные): ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), тиазолидиндионы.

Тиазолидиндионы (глитазоны) повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, являясь агонистами PPAR- γ рецепторов, и характеризуются низким риском гипогликемии. Полученные данные о сердечно-сосудистой безопасности розиглитазона (повышенные риски инсульта, сердечной недостаточности и смерти от всех причин) привели к прекращению применения данного препарата в общей клинической практике. В настоящее время только пиоглитазон разрешен к назначению пациентам с СД2. Помимо безопасного влияния на гликемический профиль, были представлены данные, доказывающие его кардиопротективный эффект (исследования PERISCOPE, CHICAGO, IRIS и PROactive). Это может быть связано с регрессом атеросклеротического процесса, а также с положительным влиянием на компоненты метаболического синдрома: улучшение показателей липидного профиля (снижение уровня триглицеридов и повышение уровня холесте-

рина липопротеинов высокой плотности), снижение уровня артериального давления, улучшение течения неалкогольной жировой болезни печени [3–6]. Большое внимание уделяется потенциальному риску развития или усугублению сердечной недостаточности, что наиболее вероятно связано с задержкой жидкости вследствие снижения экскреции натрия в дистальных отделах почек с последующим увеличением объема циркулирующей крови и вазодилатацией периферических артерий. Этот эффект уменьшается при снижении дозы препарата. В случае наличия у пациента одного фактора риска развития СН или более требуется назначение минимально допустимой дозы с постепенной ее титрацией при удовлетворимой переносимости.

В 1906 г. впервые стало известно о существовании инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, вырабатываемых в ответ на прием пищи и стимулирующих секрецию инсулина. В дальнейшем в рамках исследования этих молекул был открыт инкретиновый эффект – более значимая секреция инсулина в ответ на пищевую нагрузку (у пациентов с СД2 отмечается снижение выраженности этого эффекта).

Ингибиторы ДПП-4 относятся к классу пероральных сахароснижающих препаратов, назначаемых пациентам с СД2. Механизм действия заключается в подавлении активности фермента ДПП-4 слизистой кишечника, вследствие чего эндогенные гормоны-инкретины [ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП)] не разрушаются и сохраняют активность в течение 12–24 ч (рис. 2). При этом их концентрация возрастает в несколько раз в ответ на пищевую нагрузку. В результате происходит глюкозозависимое усиление секреции инсулина клетками поджелудочной железы и снижение секреции глюкагона.

Важное значение в безопасности применения данной группы препаратов имеет глюкозозависимое действие ГПП-1: стимуляция секреции инсулина происходит только при повышении уровня гликемии, в то время как при ее снижении до 4,5 ммоль/л выработка инсулина прекращается. Эти же эффекты проявляются в рамках секреции глюкагона: при снижении уровня гликемии секреция глюкагона стимулируется и, напротив, при гипергликемии его выработка уменьшается (рис. 3). Таким образом, препараты данной группы могут быть назначены как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (как правило, метформином), не приводя к повышению риска развития гипогликемических состояний.

С 2015 г. в Российской Федерации в клинической практике стали активно применять **алоглиптин**. Безопасность и эффективность алоглиптина, назначаемого как в качестве монотерапии, так и комбинированной терапии пациентам с СД2, оценивали в многочисленных клинических исследованиях [7, 8]. Помимо доказанной эффективности по отношению к снижению гликемии, было показано, что алоглиптин был эффективен спустя относительно короткий срок после назначения и сохранял эффективность на протяжении всего периода исследования. Кроме того, стойкий сахароснижающий ответ был доказан и в работе S. Del Prato (период наблюдения составил 104 нед) [9].

Особое внимание уделяется группе пациентов пожилого возраста с СД2 как пациентам с более высоким риском раз-

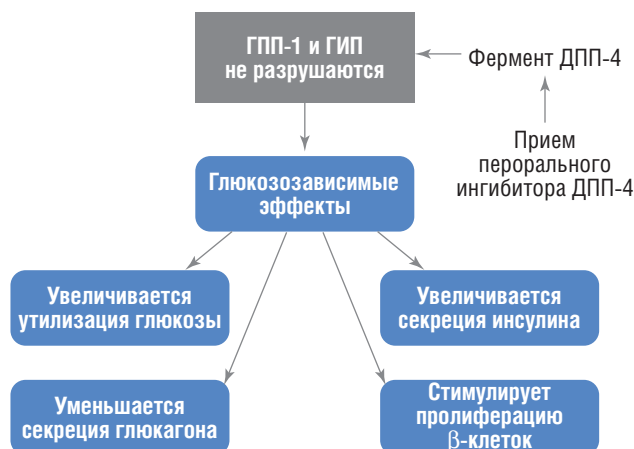


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Здесь и на рис. 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

вития гипогликемических состояний, сердечно-сосудистых заболеваний и других сопутствующих патологий (в том числе с хронической болезнью почек). Ингибиторы ДПП-4 с их низким риском гипогликемии и удовлетворительным профилем переносимости являются хорошим выбором для людей пожилого возраста. Так, при сравнении алоглиптина и глипизида с точки зрения улучшения гликемического контроля было достигнуто 5-кратное снижение частоты развития гипогликемии у пожилых пациентов с СД2 (5,4 против 26,0% соответственно) [10]. Также ранее на основании результатов проведенного общенационального ретроспективного исследования в Китае оценивали влияние ингибиторов ДПП-4 на пожилых пациентов с СД2 в отношении сердечно-сосудистых исходов.

В частности, С.С. Shih и соавт. изучили данные когорты из более чем 400 000 пациентов с СД2 старше 65 лет и обнаружили, что ингибиторы ДПП-4 были связаны со снижением главных нежелательных сердечно-сосудистых событий на 21% (включая ИМ и ишемический инсульт) с общим снижением риска смертности от всех причин на 46%. Более того, в этой же когорте не было выявлено существенных различий в частоте госпитализаций по поводу СН между группами лечения и плацебо [11]. Кроме того, низкий потенциал лекарственных взаимодействий, связанных с алоглиптином, также делает его предпочтительным выбором для использования у пожилых людей, учитывая, что полипрагмазия часто является проблемой в этой популяции пациентов.

Для оценки сердечно-сосудистой безопасности алоглиптина было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EXAMINE. В исследовании приняли участие более 5000 человек, перенесших ИМ или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. По результатам исследования было показано, что терапия, включающая алоглиптин, **приводила к снижению риска наступления трех- и четырехкомпонентной конечной точки MACE**, смерти от сердечно-сосудистых причин среди пациентов с нормальной функцией почек [расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²]. Кроме того, алоглиптин не приводил к ухудшению исхода СН у пациентов с ранее установленным диагнозом [12]. Также был проведен анализ по сравнению монотерапии с применением метформина с комбинацией алоглиптина и метформина. Сочетание 2 препаратов показало меньший риск



Рис. 3. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на уровни глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулинотропного пептида и пептид YY

наступления композитной первичной конечной точки MACE [отношение рисков (ОР) 0,49, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,84, $p=0,01$], а также смерти от сердечно-сосудистых и от всех причин (ОР 0,49, 95% ДИ 0,28–0,84, $p=0,033$).

В исследовании SAVOR-TIMI-53 саксаглиптин не влиял на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта (композитная первичная конечная точка) у пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе или множественными факторами риска сосудистых заболеваний. Однако риск госпитализации по поводу СН был значительно ($p=0,007$) выше в случае применения саксаглиптина по сравнению с плацебо [13]. При исследованиях CARMELINA линаглиптина и TECOS ситаглиптина не отмечено изменения риска наступления композитных первичной либо вторичной конечной точки (трех- или четырехкомпонентной) MACE либо их отдельных компонентов [14, 15].

Также в нескольких исследованиях с использованием моделей на животных получены данные о том, что применение ингибиторов ДПП-4 было связано с уменьшением выраженности атеросклероза и воспаления [16, 17]. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании, включающем 341 пациента с СД2 без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, проведенном в 2016 г. [18], была выявлена разница в толщине комплекса «интима–медиа» (ТКИМ). В течение 24 мес было получено замедление прогрессирования ТКИМ сонных артерий у пациентов, получающих алоглиптин, по сравнению с контрольной группой. Аналогичное снижение (в течение 24 нед) ТКИМ сонных артерий было зарегистрировано у пациентов с СД2, получавших пиоглитазон [19].

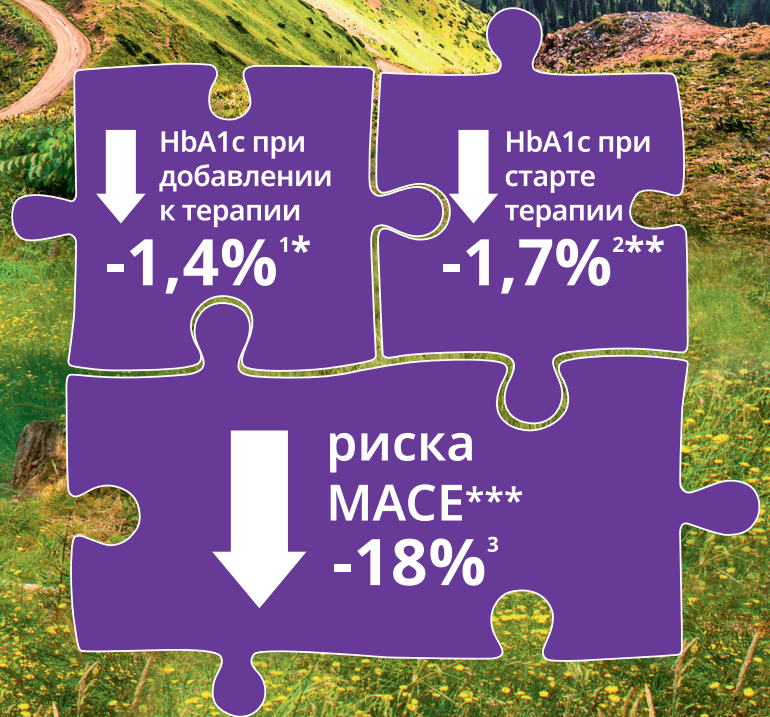
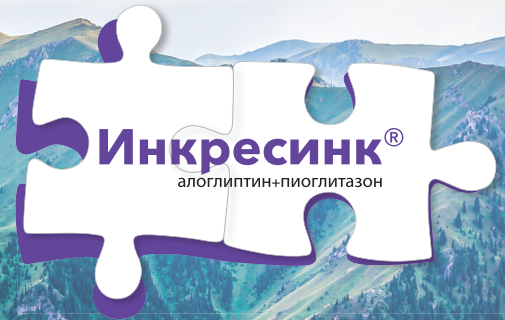
Снижение функции почек, обычно оцениваемое по расчетной СКФ, ограничивает терапевтические возможности сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2. Стоит отметить, что снижение СКФ приводит к значимому ограничению в применении сахароснижающих препаратов: метформина

вследствие риска развития лактат-ацидоза; пиоглитазона вследствие нарастания отеков, усугубления течения СН; препаратов сульфонилмочевины и инсулина вследствие повышения риска развития гипогликемии. Некоторые препараты из группы ингибиторов ДПП-4 также требуют коррекции дозы у пациентов с хронической болезнью почек, но все их можно применять на любой ее стадии. Однако, согласно результатам метаанализа, включившего 12 клинических исследований, данный класс препаратов можно признать безопасным и эффективным методом контроля глюкозы [20].

Заключение

Разработка лекарственных препаратов на основе инкретинов помогла улучшить качество жизни у пациентов с СД2. Ингибиторы ДПП-4 доказали свою эффективность в улучшении гликемического контроля и снижении уровня гликированного гемоглобина. Очевидными преимуществами ингибиторов ДПП-4 являются их широкая доступность, пероральный прием препаратов, хорошая переносимость без выраженных побочных эффектов. Они просты в применении, не требуют титрования дозы и могут приниматься в любое время суток независимо от времени приема пищи. Механизм действия ингибиторов ДПП-4, включающий глюкозозависимую стимуляцию выработки инсулина и подавления секреции глюкагона, означает, что они хорошо сочетаются с другими сахароснижающими препаратами, обеспечивая дополнительную эффективность в контроле глюкозы без дополнительного риска развития гипогликемии.

Различные клинические испытания продемонстрировали эффективность и безопасность алоглиптина (Випидия®) в качестве монотерапии и комбинированной терапии у ранее не получавших лекарственные препараты и ранее лечившихся пациентов с СД2. Кроме того, важно отметить наличие данных,



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

*Добавление Инкресинка (25 мг / 30 мг) к стабильной дозе метформина ≥ 1500 , при исходном уровне HbA1c 8,5%.
**Назначение Инкресинка (25 мг/30 мг) пациентам без предшествующей сахароснижающей терапии, при исходном уровне HbA1c 8,8%.
***Конечная точка MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.
1. DeFronzo R.A., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May; 97 (5): 1615-22. 2. Rosenstock J., et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. 3. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E.; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J. 2008 Apr;155(4):712-7.
Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.
Информация для медицинских и фармацевтических работников.



100824
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00,
Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru.



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код:

Больше информации на сайте www.endocrinology.ru – отсканируйте QR-код!



свидетельствующих о наличии у алоглиптина (Випидия®) профилактического влияния на риски развития сердечно-сосудистых событий. При этом сравнение его с другими представителями рассматриваемой группы препаратов указывает на то, что данные эффекты не относятся к класс-эффекту,

а характерны для алоглиптина (Випидия®). Его профиль побочных эффектов аналогичен таковому у других ингибиторов ДПП-4, а возможность использования даже в случае снижения СКФ позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с СД2 без увеличения риска гипогликемических состояний.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пешева Екатерина Дмитриевна (Ekaterina D. Pesheva) – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения № 1 Клиники эндокринологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: pesheva_e_d@staff.sechenov.ru

<http://orcid.org/0000-0002-1809-7977>

Фадеев Валентин Викторович (Valentin V. Fadeev)* – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор Клиники эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: walfad@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359 (15): 1577–89. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–53.
- Defronzo R.A., Mehta R.J., Schnure J.J. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract* (1995). 2013; 41 (2): 132–47. DOI: <https://doi.org/10.3810/hp.2013.04.1062>
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1279–89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
- Sinha B., Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 15781. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72967-8>
- Yaghi S., Furie K.L., Viscoli C.M., Kamel H., et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (Insulin Resistance Intervention after Stroke). *Circulation*. 2018; 137 (5): 455–63. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458>
- Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q.; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (1): 46–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x>
- Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (7): 613–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12258>
- Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (12): 1239–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12377>
- Pratley R.E. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10 (3): 503–12. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656560802694713>
- Shih C.J., Chen H.T., Kuo S.C., Ou S.M., Chen Y.T. Cardiovascular outcomes of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a nationwide study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17 (1): 59–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.10.009>
- White W.B., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Aust J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 2 (7): 77.
- Spinar J., Smahelová A. SAVOR-TIMI 53 – Vysledky saxagliptinu a kardiovaskulární výsledky u pacientu s diabetes mellitus 2 typu [SAVORTIMI 53 – Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Vnitr Lek*. 2013; 59 (11): 1003–7. (in Czech)
- Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R., Alvarsson M., Bax W.A., Chuang L.M., et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in nondiabetic and diabetic apolipoprotein E-null mice. *PLoS One*. 2013; 8 (12): 2304–10.
- Perkovic V., Toto R., Cooper M.E., Mann J.F.E., Rosenstock J., McGuire D.K., CARMELINA investigators. Effects of linagliptin on cardiovascular and kidney outcomes in people with normal and reduced kidney function: secondary analysis of the carmelina randomized trial. *Diabetes Care*. 2020; 43 (8): 1803–12.
- Terasaki M., Nagashima M., Nohtomi K., et al. Preventive effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on atherosclerosis is mainly attributable to incretin's actions in nondiabetic and diabetic apolipoprotein E-null mice. *PLoS One*. 2013; 8 (8): 1–12.
- Zeng Y., Li C., Guan M., Zheng Z., Li J., Xu W., et al. The DPP-4 inhibitor sitagliptin attenuates the progress of atherosclerosis in apolipoprotein-E-knockout mice via AMPK- and MAPK-dependent mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13 (1): 1–10.
- Mita T., Katakami N., Yoshii H., et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2016; 39 (1): 139–48.
- Langenfeld M.R., Forst T., Hohberg C., et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation*. 2005; 111 (19): 2525–31.
- Walker S.R., Komenda P., Khojah S., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in chronic kidney disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Nephron*. 2017; 136 (2): 85–94.

* Автор для корреспонденции.