

Безопасность и эффективность фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина для лечения сахарного диабета 2 типа

Расширенный реферат статьи Ballav C., Gough S.C.L. Safety and Efficacy of Sitagliptin-Metformin in Fixed Combination for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 2013, 6, 25–37.

Подготовлен И.В. Полубояриновой

Метформин является препаратом первой линии при лечении сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), действует через инкретиновый путь и имеет глюкозозависимый механизм действия. Взаимодополняющие гипогликемические свойства этих препаратов делают их комбинацию привлекательной перспективой. Результаты последних клинических исследований указывают на благоприятный эффект комбинации в отношении эффективности, проявляющейся в значительном улучшении уровней гемоглобина A1c (HbA_{1c}), глюкозы крови натощак и постпрандиально. Фиксированная комбинация доз имеет, вероятно, лучшую переносимость у пациентов в сравнении с монотерапией каждым из препаратов из-за более низкой частоты гипогликемий, побочных эффектов и отсутствия влияния на массу тела. Тем не менее высокая стоимость и нехватка данных о долгосрочной безопасности являются потенциальными барьерами для их более широкого использования. В обзоре представлены обобщенные сведения по фармакологии и клиническим исходам применения комбинации ситаглиптина и метформина в последних исследованиях, а также то, как данная комбинация может быть вписана в алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа.

Введение

Сахарный диабет является глобальной эпидемией, а на сахарный диабет 2 типа приходится почти 90 % пациентов с этим заболеванием. Во многих странах до 10 % бюджета здравоохранения выделяется на лечение этого заболевания [1]. Сахарный диабет 2 типа является состоянием, при котором нарушенное действие инсулина и постепенная потеря секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы приводит к гипергликемии. Заболевание возникает в результате комбинации факторов окружающей среды, таких как сидячий образ жизни и ожирение, и генетической предрасположенности. Хороший гликемический контроль наряду с модификацией факторов риска занимает центральное место в предотвращении микрососудистых осложнений диабета, включающих ретинопатию, нефропатию и нейропатию [2], при этом рекомендовано раннее начало медикаментозного лечения этого заболевания, и метформин рассматривается как препарат первого выбора [3]. Тем не менее метформин наряду с другими антигипергликемическими препаратами

не способен изменить прогрессирующий характер сахарного диабета 2 типа. Кроме того, согласно недавно заявленной позиции Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) > 9 % рекомендуется начинать лечение с комбинации препаратов [4]. Несколько исследований показали, что сочетание нескольких препаратов в терапии сахарного диабета 2 типа более эффективно и лучше переносится, чем высокие дозы при монотерапии [5–7]. Также сочетание в одном препарате фиксированных доз разных веществ облегчает дозирование и улучшает приверженность пациента к лечению. В этом обзоре обсуждаются данные по эффективности и безопасности данной комбинации по результатам как последних, так и более ранних исследований.

Механизм действия

Ситаглиптин

Ситаглиптин является пероральным селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и осу-

ществляет свое действие путем увеличения концентрации эндогенных инкретиновых гормонов, которые, в свою очередь, стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина β -клеткой. Инкретины высвобождаются в кишечнике в ответ на прием пищи [8]. Двумя основными гормонами семейства инкретинов являются глюкогоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый инсулиотропный пептид (ГИП), которые вырабатываются энтероэндокринными L- и K-клетками в 12-перстной и тощей кишке. ГПП-1 играет важную роль в контроле уровня глюкозы за счет глюкозозависимого увеличения секреции инсулина β -клетками и снижения секреции глюкагона α -клетками. В дополнение к воздействию на панкреатические островки, ГПП-1 воздействует на углеводный обмен путем регуляции опорожнения желудка, задержки абсорбции питательных веществ и продления постпрандиальной сытости [9]. Существуют также многочисленные внепанкреатические эффекты ГПП-1 и других инкретиновых гормонов [10].

Период полужизни эндогенного ГПП-1 составляет около 2 минут, так как он быстро разрушается под действием фермента ДПП-4. ДПП-4 представляет собой протеазу, связанную с клеточной мембраной в большинстве органов, включая почки, кишечник, костный мозг, печень, поджелудочную железу, плаценту, тимус, селезенку, эндотелий сосудов, а также лимфоидные и миелоидные клетки. Существует также меньшая по количеству растворимая циркулирующая форма фермента. Обе формы расщепляют концевую аминокислоту аланин ГПП-1 и ГИП в положении 2, что делает их неактивными, приводя к деградации [11]. Ферментативная активность ДПП-4 является основным фактором, определяющим биологическую активность ГПП-1. Так, более 75 % образующегося в кишечнике ГПП-1 разрушается прежде, чем покинуть кишку. Печень дополнительно разрушает еще от 40 до 50 % оставшегося ГПП-1, и только от 10 до 15 % секретируемого ГПП-1 попадает в системный кровоток в активной форме [12–14]. Ингибирование ДПП-4 в капиллярах собственной пластинки слизистой может предотвратить ферментативную деградацию и, как было показано, у здоровых взрослых людей повысить плазменные уровни ГПП-1 натощак и после еды [15].

Есть два подхода к использованию инкретинового пути для лечения гипергликемии у людей с сахарным диабетом 2 типа: во-первых, применение инкретиновых миметиков или агонистов ГПП-1 рецепторов, устойчивых к разрушению ДПП-4 (например, эксенатид, ликсисенатид и лираглутид), и, во-вторых, использование ингибиторов ДПП-4, которые увеличивают период полураспада в плазме эндогенного ГПП-1 (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин) [16, 17]. Из этого следует, что эффективность ингибиторов ДПП-4 может быть зависима от секреции эндогенного ГПП-1. Сообщалось, что при сахарном диабете 2 типа уровни секреции ГПП-1 снижены как до, так

и после приемов пищи [18–20]. Однако более поздние исследования не подтвердили это наблюдение [21]. Более того, в недавнем метаанализе Nauck и соавт. проанализировали данные 9 исследований с 406 участниками, сравнивавших объединенный ответ ГПП-1 на пероральную глюкозу или стандартную смешанную пищу между людьми с сахарным диабетом 2 типа и соответствующими им по весу лицами без диабета, и не нашли существенной разницы между двумя группами [22]. Однако основанная на инкретинах терапия, в том числе ингибиторами ДПП-4, в настоящее время успешно используется для улучшения контроля глюкозы крови у людей с сахарным диабетом 2 типа.

Метформин

Метформин является синтетическим бигуанидом и наиболее широко выписываемым препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа. Метформин накапливается в митохондриях клеток, уменьшая образование аденозинтрифосфата (АТФ), и активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК). Дальнейшая цепочка эффекта активации АМФК включает в печени снижение глюконеогенеза, а в скелетной мышце за счет регуляции количества переносчиков глюкозы, таких как глюкозный транспортер 4 (GLUT 4), приводит к увеличению опосредованного инсулином поглощения глюкозы [23, 24]. Метформин также повышает экспрессию рецепторов инсулина и активность тирозинкиназы, еще более повышая чувствительность к инсулину в периферических органах [25]. Уменьшение продукции глюкозы печенью и увеличение поглощения глюкозы в скелетных мышцах снижает уровень глюкозы крови натощак. Это также имеет мягкий анорексигенный эффект и делает препарат нейтральным в отношении массы тела.

Метформин улучшает постпрандиальный уровень глюкозы крови, что может быть частично опосредовано инкретиновым путем. Как было показано, у пациентов с

ожирением без диабета метформин повышает уровень ГПП-1 в плазме на 30-й и 60-й минуте после приема глюкозы [26]. В исследованиях на грызунах было продемонстрировано, что метформин вызывал дозозависимое увеличение уровня ГПП-1 в плазме даже у ДПП-4 дефицитных крыс, показывая, что эффект метформина на ГПП-1 не зависит от ингибирования ДПП-4 [27]. Следовательно, можно ожидать, что механизмы, посредством которых увеличивается уровень ГПП-1 при назначении комбинации ингибиторов ДПП-4, таких как ситаглиптин, и метформина, могут быть взаимодополняющими.

Фармакокинетический и фармакодинамический профиль и побочные эффекты

Ситаглиптин

Ситаглиптин хорошо всасывается при пероральном приеме и имеет биодоступность 87 % [28]. Подавление активности ДПП-4 является дозозависимым, прием 100 мг ингибирует почти 80 % активности фермента в течение 24 часов [29, 30]. Максимальное ингибирование ДПП-4 отмечено на дозе 100 мг в день, увеличение до 200 мг в день не приводит к дополнительной супрессии [31]. Ситаглиптин имеет минимальное воздействие на цитохром P450 и, следовательно, не имеет каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами [30]. Метаболизируется незначительная часть ситаглиптина, препарат выводится с мочой путем активной канальцевой секреции. Во время лечения необходим контроль функции почек, доза должна быть снижена при умеренной или тяжелой почечной недостаточности: до 50 мг у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин и до 25 мг при клиренсе креатинина < 30 мл/мин [32]. Ситаглиптин в целом хорошо переносится. Тем не менее в Кокрановском обзоре описано существенное увеличение распространенности различных инфекций. Отсутствовали сообщения о гипогликемиях при

приеме ситаглиптина, хотя головная боль возникала чаще по сравнению с плацебо. Интересен тот факт, что хотя в Кокрановском обзоре не было показано увеличения массы тела на ситаглиптине, потеря веса была выше в группе плацебо [33].

Сообщается об увеличении частоты панкреатита у пациентов, принимающих ситаглиптин, тем не менее между ними не было установлено причинно-следственной связи [34]. В недавнем большом популяционном исследовании случай-контроль сообщалось, что использование инкретиновой терапии, включая ситаглиптин, было связано с повышенной частотой госпитализаций по поводу острого панкреатита. Хотя статистическая корректировка и была проведена, группы получающих и не получающих инкретиновую терапию плохо соответствовали [35]. Еще одной проблемой, связанной с терапией на основе инкретинов, являются предраковые изменения в ткани поджелудочной железы [36]. Эти данные, которые стали предметом некоторой критики, требуют подтверждения [37, 38]. Недавнее совместное заявление от ADA/EASD/Международной диабетической федерации (IDF) говорит об отсутствии достаточных доказательств для изменения существующих рекомендаций по лечению, а также то, что в настоящее время пациентам, получающим основанную на инкретинах терапию, следует продолжать прием в соответствии с предписаниями врача [39].

Наконец, во время постмаркетингового наблюдения ситаглиптина были получены сообщения об аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и эксфолиативные дерматологические реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, которые возникали, как правило, в течение 3 месяцев от начала лечения [34]. Другими побочными эффектами являлись назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей.

Метформин

Биодоступность метформина при пероральном приеме составляет

50–60 %, его всасывание снижается и замедляется при приеме с пищей. Он имеет период полувыведения приблизительно 6,2 часа, обычная частота приема 2–3 раза в день. Почти 85 % от максимального глюкозоснижающего эффекта обнаруживается при дозе 500 мг 3 раза в день, но пациентам может быть назначено до 2000 мг в день [40]. Связывание метформина с белками плазмы незначительно, он не метаболизируется в организме. Выводится в неизменном виде с мочой путем фильтрации и активной канальцевой секреции, рекомендовано снижение дозы при нарушениях функции почек [40]. Лактатацидоз является крайне редким, но потенциально смертельным осложнением терапии метформином, в основном развивается у больных с тяжелой почечной недостаточностью и у тех, кто получал йодсодержащие контрастные вещества [41, 42]. Лекарственное взаимодействие описано с циметидином, который повышает уровень метформина на 40–60 % за счет снижения его почечного клиренса [43, 44]. Существует также возможность взаимодействия с катионными препаратами, такими как дигоксин и морфин, поскольку они также выводятся почками путем канальцевой секреции [45]. Обычными побочными эффектами лечения метформином являются желудочно-кишечные, в том числе тошнота, рвота, диарея, дискомфорт в животе и метеоризм, выраженность их снижается с течением времени и может быть уменьшена при приеме препарата с пищей [42].

Комбинация фиксированных доз ситаглиптина и метформина

Метформин и ситаглиптин имеют независимые сахароснижающие свойства и могут повышать уровни ГПП-1 через работу дополнительных механизмов. Между ними также существует несколько фармакологических взаимодействий при отсутствии риска гипогликемий, что делает их совместный прием привлекательной терапевтической перспективой. В рандомизированном открытом двухфазном

перекрестном исследовании у 48 участников без диабета была установлена биоэквивалентность между комбинацией фиксированных доз и совместным приемом соответствующих доз ситаглиптина и метформина, что подтверждает эффективность и безопасность комбинированной терапии [46]. В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 13 пациентов с сахарным диабетом 2 типа устойчивое состояние фармакокинетики ситаглиптина и метформина не нарушалось при их совместном приеме, а также не было никаких связанных с препаратом побочных эффектов [47]. В настоящее время нет исследований, оценивающих влияние комбинации фиксированных доз ситаглиптина и метформина на комплаентность пациентов, хотя следует думать, что лечение комбинацией препаратов способно улучшить приверженность пациента лечению по сравнению с терапией отдельными компонентами. Исследования, сравнивавшие комплаентность пациентов по приему комбинации фиксированных доз с совместным приемом разделенных метформина и глибурида, продемонстрировали повышение приверженности лечению при переходе от совместного приема отдельных доз препаратов к комбинации фиксированных доз [48, 49]. Инструкция по приему комбинированного препарата рекомендует соблюдение мер предосторожности в отношении лактатацидоза для метформинового компонента и против панкреатита для ситаглиптина [42].

Исследования по оценке эффективности и безопасности метформина и ситаглиптина

Комбинации фиксированных доз (КФД)

Существует три исследования, в которых оценивались КФД ситаглиптина и метформина (табл. 1). В исследовании Reasner и соавт. КФД ситаглиптина/метформина (сита/мет) 50/1000 мг дважды в день сравнивали с метформином 1000 мг два раза в день в качестве

Таблица 1. Эффективность и безопасность КФД ситаглиптин/метформин в сравнении с контролем

Источник	Терапия (число участников)	Исходно HbA _{1c} %	Динамика HbA _{1c} %	Другие конечные точки	Гипогликемии	Значимые НЯ
Reasner et al. [43]	Сита/Мет 50/500 2 р/д до Сита/Мет 50/1000 2 р/д (560) или Мет 500 мг 2 р/д до Мет 1000 мг 2 р/д (566)	9,9 9,8	-2,4 -1,8	Глюкоза натощак, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, липиды	Сита/Мет: 2,1 % Мет: 1,8 %	БЖ: Сита/Мет 1,1 % Мет 3,9 % Д: Сита 12 %; Мет 16,6 %
Perez-Monteverde et al. [44]	Фаза А (12 нед., 492) Сита 100 мг 1 р/д (244) или Пио 15 мг 1 р/д (248)	9,0 9,1	-1 -0,9	Глюкоза натощак, постприандиальная глюкоза, НОМА-β, липиды	Сита/Мет: 2,3 % Пио: 2,2 %	Отеки: Сита/Мет: 0,9 % Пио: 6,1 %
	Фаза В (28 нед., 455) Сита/Мет 50/1000 мг 2 р/д (224) или Пио 45 мг 1 р/д (231)		-1,7 -1,4			
Wainstein et al. [45]	Сита/Мет 50/500 2 р/д до Сита/Мет 50/1000 2 р/д (261) или Пио 30 мг 1 р/д до 45 мг 1 р/д (256)	8,9 8,9	-1,9 -1,4	Глюкоза натощак и постприандиально, соотношение проинсулин/инсулин натощак и постприандиально, НОМА-β, НОМА-IR, QUICKI, липиды	Сита/Мет: 8,4 % Пио: 4,3 %	Д: Сита/Мет 25,3 %, Пио 4,3 % Т: Сита/Мет 4,6 %, Пио 1,2 % Р: Сита/Мет 1,9 %, Пио 0%

Аббревиатуры: Сита — ситаглиптин; Мет — метформин; Пио — пиоглитазон; Д — диарея; Т — тошнота; Р — рвота; БЖ — боли в животе

начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 18 до 78 лет со стажем заболевания более трех лет и средним HbA_{1c} на 9,8 % [50]. Первичной конечной точкой являлся эффект 18 недель лечения на средний уровень HbA_{1c}, безопасность и переносимость. Завершили исследование в соответствии с протоколом 484 участника группы КФД сита/мет и 482 пациента в группе метформина. Снижение HbA_{1c} составило 2,4 % (95 % ДИ от -2,5 до -2,2) от исходного 9,9 % для КФД сита/мет, что было значимо выше, чем 1,8 % (95 % ДИ от -0,8 до -0,4), по сравнению с исходным HbA_{1c} 9,8 % на монотерапии метформинном. Это различие сохранялось во всех подгруппах, сформированных по возрасту, полу, исходному индексу массы тела (ИМТ) и длительности сахарного диабета 2 типа. Около 49 % пациентов на комбинированной терапии достигли целевого уровня HbA_{1c} < 7 % по сравнению с 34 % на метформине. Динамика HbA_{1c} была лучше у пациентов с более высоким HbA_{1c} в начале исследования. Отмечалось также большее снижение уровня глюкозы в плазме натощак на комбинированной терапии (-3,8 ммоль/л на комбинации и -3,0 ммоль/л на монотерапии метформинном). Также получены результаты по значительному улучшению функции β-клеток для КФД сита/мет по сравнению с те-

рапией метформинном на основе гомеостатической модели оценки β (НОМА-β), являющейся суррогатным маркером секреции инсулина. К 18-й неделе масса тела снижалась на 1,6 кг в обеих группах. Потеря веса была прогрессирующей до 12-й недели, далее с 12-й по 18-ю недели отмечалось весовое плато. Как КФД сита/мет, так и метформин приводили к небольшим улучшениям показателей липидного профиля, причем эти изменения были сопоставимы между группами.

Частота гипогликемий была низкой и не отличалась между группами. В целом, желудочно-кишечные побочные эффекты наблюдались у 20,6 % пациентов, принимавших КФД, против 24,6 % больных на монотерапии метформинном. Диарея являлась наиболее распространенным желудочно-кишечным побочным эффектом, и частота ее была значительно ниже в группе КФД сита/мет. Аналогичная тенденция наблюдалась для боли в животе [50].

В исследовании Perez-Monteverde и соавт. эффективность и безопасность КФД сита/мет сравнивали с пиоглитазоном у пациентов с умеренной и выраженной гипергликемией [51]. В первой фазе (12 недель) участники в возрасте от 18 до 78 лет с декомпенсацией сахарного диабета (HbA_{1c} от 7,5 до 12 %), не получавшие терапию в течение предшествующих трех месяцев

или получавшие ее по совокупности не более четырех недель за предыдущие три года, были рандомизированы на две группы: ситаглиптин 100 мг в день и пиоглитазон 15 мг в день (с титрацией до 30 мг в день после 6-й недели). Во второй фазе исследования (наблюдение до 40-й недели) пациенты с недостаточным гликемическим контролем в конце 12-й недели лечения были переведены на ФКД сита/мет 50/1000 мг два раза в день, если до того получали ситаглиптин, и на пиоглитазон 45 мг в день в случае предшествующего приема пиоглитазона. В конце 12-й недели терапии снижение HbA_{1c} было сопоставимо между группами: для ситаглиптина -1,0 % (95 % ДИ от -1,2 до -0,9) от исходного уровня HbA_{1c} 9%; для пиоглитазона -0,9 % (95 % ДИ от -1,0 до -0,7) от исходного HbA_{1c} 9,1 %. В обеих группах больший эффект был отмечен у пациентов с исходно более высоким уровнем HbA_{1c}. В конце второй фазы исследования значимо большее снижение HbA_{1c} от исходного уровня наблюдалось у 187 пациентов группы КФД сита/мет (-1,7 %) по сравнению с 200 пациентами группы пиоглитазона (-1,4 %). Сходные изменения были отмечены в отношении гликемии натощак (-2,5 ммоль/л на КФД сита/мет против -2,1 ммоль/л на пиоглитазоне) и постприандиальной гликемии (-5 ммоль/л на КФД сита/мет против -3,8 ммоль/л на пиогли-

тазоне). Также наблюдалось значительное улучшение функции β -клеток (НОМА- β) и соотношения проинсулин/инсулин на КФД сита/мет по сравнению с пиоглитазоном. Не было отмечено изменений в уровне общего холестерина и ЛПНП в группе КФД сита/мет, в то время как на пиоглитазоне отмечался рост этих показателей, что и определило значимую разницу между группами. Динамика уровней триглицеридов и холестерина ЛПВП не отличалась между группами.

В конце 40-й недели статистически значимых различий по частоте нежелательных явлений между группами отмечено не было. По желудочно-кишечным побочным эффектам, включая диарею, тошноту, рвоту и боли в животе, группы не отличались (9,5 % для КФД сита/мет и 10,9 % для пиоглитазона). Частота развития отеков была значительно выше на пиоглитазоне (0,9 % для КФД сита/мет и 6,1 % для пиоглитазона), что отразилось на динамике массы тела: +3,4 кг у пациентов на пиоглитазоне против -1,1 кг у пациентов на КФД сита/мет. Симптоматические гипогликемии были редки в обеих группах лечения, тяжелых гипогликемий не было. Было отмечено повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) в группе КФД сита/мет, однако изменения носили легкий/умеренный характер и не потребовали прекращения или прерывания лечения.

В исследовании Wainstein и соавт. эффективность и безопасность КФД сита/мет 50/1000 мг два раза в день сравнивали с пиоглитазоном 45 мг в день в течение 32 недель лечения [52]. В исследовании вошли пациенты с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 18 и 78 лет с HbA_{1c} от 7,5 до 12 %, которые не получали пероральную сахароснижающую терапию в течение трех месяцев до скрининга или получали ее суммарно не более четырех недель за предыдущие три года. В конце 32-й недели отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} в обеих группах: на 1,9 % (95 % ДИ от -2,0 до -1,7) от исходного уровня

HbA_{1c} 8,9 % у 210 пациентов, завершивших лечение (из 261 набранных) в группе КФД сита/мет, и на 1,4 % (95 % ДИ от -1,5 до -1,3) от исходного уровня HbA_{1c} 8,9 % у 204 пациентов, завершивших исследование (из 256 набранных) в группе пиоглитазона. Среди пациентов с $HbA_{1c} \geq 10$ % значимо большее снижение уровня HbA_{1c} от исходного было достигнуто в группе КФД сита/мет по сравнению с пиоглитазоном. Улучшение HbA_{1c} на КФД сита/мет было более быстрым, чем на пиоглитазоне. Отмечалось также более быстрое и стойкое снижение уровня глюкозы плазмы натощак с максимальным эффектом к 4-й неделе на КФД сита/мет (-3,1 ммоль/л) по сравнению с пиоглитазоном (-2,4 ммоль/л). Сходные изменения наблюдались в отношении постпрандиальной гликемии (на КФД сита/мет -5,7 ммоль/л, на пиоглитазоне -4,6 ммоль/л). В группе КФД сита/мет было отмечено значительное снижение по сравнению с исходным коэффициента проинсулин/инсулин и повышение от исходного уровня по НОМА- β . Однако на пиоглитазоне наблюдалось большее снижение от исходных значений резистентности к инсулину, оцененной по НОМА-IR, а также рост чувствительности к инсулину, измеренной с использованием количественного индекса QUICKI. В отличие от предыдущего исследования, уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов не менялись по сравнению с исходными на КФД сита/мет, однако снижались после лечения пиоглитазоном.

Число зафиксированных нежелательных явлений было выше в группе КФД сита/мет, в основном из-за значительно более высокой частоты желудочно-кишечных побочных эффектов, включавших диарею, тошноту, рвоту и боли/дискомфорт в животе (25,6 % на КФД сита/мет и 14,3 % на пиоглитазоне). Частота гипогликемий статистически значимо не отличалась между группами. Как и в предыдущем исследовании, случаев тяжелой гипогликемии зафиксировано не было. Значительно чаще периферические отеки отмечались

в группе пиоглитазона (7 % на пиоглитазоне и 1,1 % на КФД сита/мет). Как и в предыдущем исследовании, в группе пиоглитазона была отмечена прибавка массы тела на 3,0 кг, в то время как на терапии КФД сита/мет отмечалось снижение на 1,4 кг, причем потеря массы тела на КФД происходила преимущественно в первые 8 недель лечения. Мягкое увеличение уровня АЛТ было отмечено у троих пациентов группы КФД сита/мет по сравнению с отсутствием данных изменений в группе лечения пиоглитазоном. Из трех зарегистрированных случаев у одного участника уровень АЛТ был более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, что привело к исключению его из исследования, однако в течение 7 дней после прекращения приема препарата уровень фермента нормализовался.

Двойная терапия

Помимо изучения КФД сита/мет, проводились клинические исследования, в которых совместный прием метформина и ситаглиптина как двойной терапии сравнивался или с монотерапией метформинном, или с метформинном и другим препаратом, таким как глипизид, розиглитазон, саксаглиптин или эксенатид (табл. 2).

Goldstein и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 1091 пациента в возрасте 18–78 лет с сахарным диабетом 2 типа (средняя продолжительность 4 года) при среднем уровне HbA_{1c} 8,8 % (диапазон 6,3–11,9 %) с или без лечения пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) [53]. Пациенты были рандомизированы на один из 6 режимов лечения: ситаглиптин 100 мг + метформин 1000 мг (sita100/met1000), или ситаглиптин 100 мг + метформин 2000 мг (sita100/met2000), или метформин 1000 мг (met1000), или метформин 2000 мг (met2000), или ситаглиптин 100 мг (sita100), или плацебо ежедневно в течение 24 недель. Эффективность лечения, оцененная по снижению уровня HbA_{1c} , скорректированного по плацебо (-1,4 % в sita100/met1000, -1,9 % в

Безопасность и эффективность фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина для лечения сахарного диабета 2 типа

Таблица 2. Эффективность двойной терапии в сравнении с контролем

Источник	Терапия (число участников)	Исходно HbA _{1c} %	Динамика HbA _{1c} %	Другие конечные точки	Гипогликемии	Значимые НЯ
Goldstein et al. [46]	1. Сита 50 + Мет 500 2 р/д (183), или 2. Сита 50 + Мет 1000 2 р/д (180), или 3. Сита 100 1 р/д (178), или 4. Мет 500 2 р/д (179), или 5. Мет 1000 2 р/д (179), или 6. ПЛ: (169)	8,8 8,8 8,9 8,9 8,7 8,7	-1,4 -1,9 -0,66 -0,82 -1,13 0,17	Глюкоза натощак и постприандиально, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, липиды	1. 2,2 % 2. 1,1 % 3. 1,1 % 4. 0,5 % 5. 0,6 % 6. 0,6 %	1. ЖК: 24,7 %* 2. ЖК: 17,9 % 3. ЖК: 25,3 % 4. ЖК: 15,9 % 5. ЖК: 15,1 % 6. ЖК: 10,8 %
Williams-Herman et al. [48] (50 недель продления 46, 47)	1. Сита 50 + Мет: 500 2 р/д (101), или 2. Сита 50 + Мет 1000 2 р/д (98), или 3. Сита 100 1 р/д (65), или 4. Мет 500 2 р/д (80), или 5. Мет 1000 2 р/д (95)		-1,4 -1,7 -1,2 -1,1 -1,3	Глюкоза натощак и постприандиально, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, липиды	1. 2,6 % 2. 4,9 % 3. 1,1 % 4. 1,6 % 5. 2,2 %	1. ЖК: 29,5 %* 2. ЖК: 33 % 3. ЖК: 20,7 % 4. ЖК: 20,9 % 5. ЖК: 33 %
Charbonnel et al. [49]	1. Сита 100 + Мет ≥ 1500 1 р/д (464) или 2. Мет ≥ 1500 + ПЛ (237)	7,96 8,03	-0,67 -0,02	Глюкоза натощак и постприандиально, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, QUICKI, липиды	1. 1,3 % 2. 2,1 %	Нет различий
Raz et al. [50]	1. Мет ≥ 1500 + ПЛ (94) или 2. Мет ≥ 1500 + Сита 100 мг 1 р/д (96)	9,1 9,3	0 -1	Глюкоза натощак и постприандиально, НОМА-β, НОМА-IR, QUICKI, липиды	1. 0 % 2. 1 %	Нет различий
Karasik et al. [51]	Фаза А (24 недели) 1. Мет ≥ 1500 + ПЛ (237) или 2. Мет ≥ 1500 + Сита 100 1 р/д (464) Фаза В (до 54 недель) 1. Мет + Сита 100 1 р/д (для Сита, 391) или 2. Мет + Глипдо 20 мг 1 р/д (для плацебо, 164)	8,0 8,0	-0,7 -0,9	Глюкоза натощак, липиды	Фаза В: 1. 1,7 % 2. 1,3 %	Изменение массы тела: 1. -0,9 кг 2. +1,5 кг БЖ: 1. 20 % 2. 5,1 %
		7,9 7,9				
Nauck et al. [52]	1. Мет ≥ 1500 + Сита 100 мг 1 р/д (386) или 2. Мет ≥ 1500 + Глип до 20 мг 1 р/д (412)	7,6 7,7	-0,51 -0,56	Глюкоза натощак, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, QUICKI	1. 5 % 2. 3,2 %	Изменение массы тела: 1. -1,5 кг 2. +1,1 кг 1. У: 3,1 % 2. У: 0,9 % 1. Г: 3,7 % 2. Г: 2,1 %
Scott et al. [53]	1. Мет ≥ 1500 + Сита 100 мг 1 р/д (94), или 2. Мет ≥ 1500 + Роси 8 мг 1 р/д (87), или 3. Мет > 1500 + ПЛ (92) 1 р/д	7,8 7,7 7,7	-0,73 -0,79 -0,22	Глюкоза натощак и постприандиально, соотношение проинсулин/инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, QUICKI, липиды	1. 1 % 2. 1 % 3. 2 %	1. О: 1 % 2. О: 5 % 3. О: 1 % 1. ЖК: 9 % 2. ЖК: 7 % 3. ЖК: 9 %
Scheen et al. [54]	1. Мет 1500-3000 + Сита 100 1 р/д (374) или 2. Мет 1500-3000 + Сакса 5 1 р/д (365)	7,7 7,7	-0,62 -0,52	Глюкоза натощак, инсулин натощак, С-пептид, глюкагон, НОМА-2β	Не указано	В обеих группах: Назофарингит 4 %; ИМП: 5,3-5,7 % Гриппо-подобный синдром: 5,7-5,8 %
Bergent et al. [55]	1. Мет 1500-2000 + Экс 2/нед + ПЛ (160), или 2. Мет 1500-2000 + Сита 100 1 р/д + ПЛ (166), или 3. Мет 1500-2000 + Пио 45 1 р/д + ПЛ (165)	8,6 8,5 8,5	-1,5 -0,9 -1,2	Глюкоза натощак, артериальное давление, липиды, качество жизни	1. 1 % 2. 3 % 3. 1 %	Изменение массы тела: 1. -2,3 кг 2. -0,8 кг 3. +2,8 кг 1. Т/Д: 24/18 % 2. Т/Д: 10/10 % 3. Т/Д: 5/7 % О: 8 %

Аббревиатуры: ЖК — желудочно-кишечные, включая боль в животе, тошноту, рвоту; ПЛ — плацебо; БЖ — боль в животе; О — отеки; У — усталость; Г — головокружение; Т — тошнота; Д — диарея; Мет — метформин; Сита — ситаглиптин; Глип — глипизид; Роси — росиглитазон; Сакса — саксаглиптин; Экс — эксенатид; Пио — пиоглитазон.

sita100/met2000), и по доле пациентов, достигших уровня HbA_{1c} < 7 % (66 % в sita100/met2000, 43 % в sita100/met1000, 38 % в met2000, 23 % в met1000, 20 % в sita100 и 9 % в группе плацебо), была значительно выше в группах совместного приема по сравнению с соответствующими группами монотерапии. Также величина влияния на HbA_{1c} у комбинации препаратов была выше по сравнению с эффектом от каждого отдельного компонента. На комбинированной терапии наблюдалось значительное улучшение показателей глюкозы в

плазме натощак, функции β-клеток (НОМА-β) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по сравнению с монотерапией.

Комбинированное лечение было признано безопасным, так как частота серьезных побочных эффектов на комбинации препаратов была сопоставима с плацебо. Частота гипогликемии была низкой и аналогичной во всех группах лечения. Желудочно-кишечные побочные эффекты, включая диарею, тошноту, боли в животе и рвоту, были связаны с дозой метформина как на монотерапии, так и при

совместном приеме. Снижение массы тела наблюдалось во всех группах лечения, кроме монотерапии ситаглиптином. После завершения первоначального исследования было продолжено наблюдение в течение 30 недель за 885 пациентами (161 в sita100/met2000, 160 в sita100/met1000, 153 в met2000, 147 в met1000 и 141 в sita100) [54]. В конце 54-й недели среднее изменение уровня HbA_{1c} от исходного составило: -1,8 % в sita100/met2000, -1,4 % в sita100/met1000, -1,3 % в met2000, -1,0 % в met1000 и -0,8 % в sita100. HbA_{1c} значительно сни-

жался как на низких, так и на высоких дозах комбинированного лечения к 54-й неделе. Хотя улучшение HbA_{1c} продолжалось все 24 недели, в большинстве лечебных групп наименьший уровень был отмечен на 30-й неделе. Улучшение было более значительным у пациентов с исходно высоким уровнем HbA_{1c} . Подобно результатам первых 24 недель, к 54-й неделе отмеченная положительная динамика показателей гликемии натощак и после приемов пищи, НОМА- β была более выражена в группах совместного приема препаратов. Масса тела снижалась во всех группах лечения, кроме монотерапии ситаглиптином.

Участие в исследовании продолжили еще 517 пациентов на 50 недель [55]. К 104-й неделе положительная динамика HbA_{1c} сохранялась во всех группах лечения (-1,7 % в sital100/met2000, -1,4 % в sital100/met1000, -1,3 % в met2000, -1,1 % в met1000 и -1,2 % в sital100). Улучшение, достигнутое на фоне совместного приема высоких доз, было большим, чем на монотерапии каждым компонентом. Как совместный прием, так и монотерапия имели сходный профиль побочных эффектов.

Charbonnel и соавт. провели 24-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 701 пациент в возрасте от 18 до 78 лет с сахарным диабетом 2 типа (средняя продолжительность 6,2 года) с легкой и умеренной гипергликемией (средний HbA_{1c} 8 %, диапазон 6,4–11,0 %), получавшие метформин по 1500 мг в день, были рандомизированы на прием ситаглиптина 100 мг/сут (464 пациента) или плацебо (237 пациентов). Пациенты, ранее принимавшие другие ПССП, были переведены на монотерапию метформином с титрацией дозы до 1500 мг/сут [56]. К концу 24-й недели была продемонстрирована эффективность ситаглиптина по сравнению с плацебо: улучшение HbA_{1c} (-0,67 %, с -0,77 % до 0,57 %, $p < 0,001$), значительное увеличение доли пациентов с $HbA_{1c} < 7$ % (47 % против 18,3 %, $p < 0,001$), улучшение уровня глюкозы плазмы натощак (-1,4,

с -1,7 до -1,1, $p < 0,001$), инсулина и С-пептида натощак, функции β -клеток по НОМА- β ($p < 0,001$). Отсутствовал эффект ситаглиптина в отношении инсулинорезистентности, измеренной как НОМА-IR, хотя при этом повысилась чувствительность к инсулину (QUICKI). В исследовании также изучалось влияние лечения на липидный профиль. Наблюдалось статистически значимое снижение общего холестерина и триглицеридов, увеличение ЛПВП на фоне приема ситаглиптина по сравнению с плацебо, в то время как уровень ХС ЛПНП не менялся. Частота выбытия из исследования по причине побочных эффектов, в том числе желудочно-кишечных, была одинаковой в обеих группах. Некоторые неспецифические побочные эффекты, включая назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, боли в суставах, в спине и кашель, чаще отмечались при приеме ситаглиптина, однако общая распространенность была невысокой. Потеря веса наблюдалась в обеих группах, различия между ситаглиптином и плацебо не были статистически значимыми.

В исследовании Raz и соавт. 159 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с HbA_{1c} от 8 до 11 % на первом этапе получали метформин (≥ 1500 мг/сут) [57]. Пациенты с уровнем глюкозы плазмы натощак в диапазоне между 7,2 и 15,5 ммоль/л далее были рандомизированы на прием в дополнение к метформину либо ситаглиптина 100 мг в день, либо плацебо в течение 30 недель. К 18-й неделе пациенты на ситаглиптине имели значительно более низкий уровень HbA_{1c} , что определяло большую вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7$ % на 18-й и 30-й неделях. Частота гипогликемий и динамика массы тела были сходными в обеих группах.

Есть несколько исследований, в которых проводилось сравнение двойной терапии метформином и ситаглиптином с другими сахароснижающими препаратами. Работа Karasik и соавт. была продолжением исследования Charbonnel и соавт. [58]: были включены 544 паци-

ента, завершивших первоначальное исследование, при этом пациенты, получавшие плацебо, были переведены на глипизид 5 мг ежедневно с титрацией дозы до 15 мг в сутки в течение 30 недель [58]. Изменение HbA_{1c} от исходного уровня в конце исследования составило -0,7 % для ситаглиптина и -0,9 % для глипизида. Гипогликемии чаще наблюдались на фоне приема глипизида (16 % против 1 % на ситаглиптине). Пациенты на ситаглиптине отмечали снижение массы тела на 0,9 кг, в то время как у пациентов на глипизиде наблюдалась прибавка веса на 1,5 кг.

Nauck и соавт. провели не менее качественное исследование безопасности и эффективности ситаглиптина по сравнению с глипизидом при добавлении их к предшествующей терапии метформином (≥ 1500 мг/сут) [59]. 739 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недостаточным контролем гликемии на монотерапии метформином (HbA_{1c} от 6,5 до 10 %) были рандомизированы в группы приема ситаглиптина 100 мг ежедневно или глипизида 5 мг ежедневно с возможной титрацией до 20 мг в сутки. Улучшение HbA_{1c} к 54-й неделе было сходным между двумя группами (-0,51 % на ситаглиптине и -0,56 % на глипизиде). В целом, 63 % пациентов на ситаглиптине и 59 % на глипизиде достигли $HbA_{1c} < 7$ %. В группе терапии глипизидом наблюдалось больше побочных эффектов, чаще встречались гипогликемии (32 % на глипизиде против 5 % на ситаглиптине). На терапии ситаглиптином было отмечено снижение массы тела на 1,5 кг, в то время как на глипизиде прибавка веса составила 1,1 кг. Было показано, что ситаглиптин не уступает глипизиду в эффективности при добавлении к метформину, а в отношении побочных эффектов переносится лучше.

В исследовании Scott и соавт. 273 пациента, получавшие метформин (≥ 1500 мг в день), со средним HbA_{1c} 7,7 % были рандомизированы для приема ситаглиптина 100 мг/сут, росиглитазона 8 мг/сут или плацебо в течение 18 недель

[60]. В конце исследования динамика HbA_{1c} составила $-0,73$ % на ситаглиптине, $-0,79$ % на росиглитазоне и $-0,22$ % в группе плацебо; изменения, достигнутые в группах лечения, были значимыми по отношению к плацебо. Значительно большее число пациентов достигли $HbA_{1c} < 7\%$ на ситаглиптине (55 %) по сравнению с росиглитазоном (38 %). Нежелательные явления, желудочно-кишечные побочные эффекты и частота гипогликемий были сходными между группами. Пациенты на ситаглиптине и плацебо снизили массу тела на 0,4 и 0,8 кг соответственно, в то время как на росиглитазоне наблюдалось увеличение на 1,5 кг.

В исследовании Scheen и соавт. пациенты с недостаточным контролем гликемии на стабильных дозах метформина (1500–3000 мг/сут) были рандомизированы для приема либо ситаглиптина 100 мг в день ($n = 398$), либо саксаглиптина 5 мг в день ($n = 403$) в течение 18 недель [61]. Улучшение уровня HbA_{1c} было достигнуто через 8 недель и поддерживалось в обеих группах на протяжении всего исследования. Снижение среднего HbA_{1c} к 18-й неделе составило 0,62 % в группе ситаглиптин/метформин и 0,52 % в группе саксаглиптин/метформин. Снижение массы тела было сходным на обоих препаратах. Специфичные для ингибиторов ДПП-4 побочные эффекты, включая грипп, инфекции мочевых путей и назофарингит, были частыми. По итогам исследования была показана не уступающая друг другу эффективность обоих вариантов лечения.

Исследование, проведенное Vergenstal и соавт., сравнивало эффективность и безопасность экзенатида (в дозе 2 мг в день, $n = 160$), ситаглиптина (в дозе 100 мг в день, $n = 166$) и пиоглитазона (45 мг в день, $n = 165$) при добавлении к терапии стабильными дозами метформина в течение 26 недель [62]. Наибольшее снижение уровня HbA_{1c} от исходного было отмечено в группе экзенатида (1,5 %), в то время как на ситаглиптине составляло 0,9 %, на пиоглитазоне $-1,2$ %. Также наблюдалось сни-

жение гликемии натощак: эффект в группах экзенатида ($-1,8$ ммоль/л) и пиоглитазона ($-1,5$ ммоль/л) был сходным, значимое отличие было отмечено для экзенатида в сравнении с ситаглиптином ($-1,8$ ммоль/л против $-0,9$ ммоль/л). Потеря веса была наибольшей на экзенатиде ($-2,3$ кг) по сравнению с ситаглиптином ($-0,8$ кг) и пиоглитазоном ($+2,8$ кг). При всех вариантах лечения серьезных гипогликемий не было.

Место в терапии

Недавно объединенная рабочая группа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) опубликовала заявление о подходах к управлению гипергликемией при сахарном диабете 2 типа [4]. Важным моментом, отличающим от предыдущих алгоритмов, является рекомендация по индивидуализации лечения в соответствии с потребностями пациента. Стандарты медицинской помощи ADA при сахарном диабете рекомендуют снижение $HbA_{1c} < 7\%$ для уменьшения частоты микрососудистых осложнений, которое должно быть достигнуто путем поддержания уровня глюкозы крови натощак и перед приемами пищи ниже 7,2 ммоль/л, а постпрандиальной гликемии ниже 10 ммоль/л. Более жесткие цели — $HbA_{1c} < 6,5\%$ — могут быть установлены для отдельных пациентов при условии небольшого стажа заболевания, высокой ожидаемой продолжительности жизни, отсутствия значимых сердечно-сосудистых заболеваний [63]. После постановки диагноза мотивированным пациентам с мягкой и умеренной гипергликемией ($HbA_{1c} < 7,5\%$) может быть рекомендована диета и изменение образа жизни на срок от 3 до 6 месяцев перед началом фармакотерапии. Препаратом первого выбора для начала лекарственной терапии является метформин, если он хорошо переносится и не противопоказан. У пациентов с высоким $HbA_{1c} (> 9\%)$, когда достижение целевых значений маловероятно на фоне монотерапии, согласно позиции ADA/EASD разумно начи-

нать лечение с комбинации двух ПССП [4, 64]. Очевидно, что у пациентов с выраженной гипергликемией начинать следует с инсулинотерапии. При отсутствии достижения целевых значений HbA_{1c} в течение трех месяцев на монотерапии метформином к схеме лечения может быть добавлен второй пероральный препарат, агонист ГПП-1 или базальный инсулин, причем инсулин предпочтителен у людей с более высокими значениями HbA_{1c} . Не существует единых рекомендаций по выбору наилучшего препарата, который будет применяться после или в сочетании с метформином, в основном из-за малого числа долгосрочных исследований по сравнительной эффективности. Среди возможных препаратов для комбинации с метформином ингибиторы ДПП-4 являются пероральными средствами с умеренной сахароснижающей активностью, имеющими низкий риск гипогликемии и редкие серьезные побочные эффекты. Они нейтральны в отношении массы тела, однако имеют высокую стоимость по сравнению с более старыми методами лечения [4].

Хотя производные сульфонилмочевины традиционно были препаратами выбора для добавления к метформину и весьма эффективны в отношении снижения гликемии, их применение связано с умеренным увеличением массы тела и риском гипогликемий [65, 66]. Хотя препараты сульфонилмочевины эффективны в отношении снижения гликемии, их побочные эффекты хорошо известны. Они дешевле, чем новые средства, но профиль их побочных эффектов заставляет врача все чаще рассматривать альтернативные средства. Тиазолидиндионы имеют хорошо известные побочные эффекты, включая увеличение веса, задержку жидкости, усиление сердечной недостаточности и риск переломов костей, особенно у женщин в постменопаузе [65, 67]. Использование пиоглитазона, по данным некоторых исследований, также связано с раком мочевого пузыря [68]. Таким образом, в результате ограничений применения обеих групп препаратов (сульфонилмочевины и

тиазолидиндионов) инкретиновая терапия, включая ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, может предложить значительные потенциальные преимущества. В качестве препарата первого назначения ингибиторы ДПП-4 предпочтительнее агонистов рецептора ГПП-1, так как они являются простыми в применении пероральными препаратами. ФКД метформина с ингибиторами ДПП-4 является привлекательным вариантом лечения пациентов с непереносимостью метформина или при высоком уровне HbA_{1c} . Как упоминалось ранее, существует настоятельная потребность в отношении панкреатита при использовании инкретиновой терапии. В то время как КФД метформина и ситаглиптина представляется логичным вариантом лечения, было бы целесообразно проявлять осторожность при назначении данной комбинации у пациентов с риском развития панкреатита [34, 39]. В настоящее время продолжаются долгосрочные исследования по сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4, а также по сбору данных в отношении панкреатитов.

Наконец, как уже упоминалось ранее, высокая стоимость приобретения всех новых препаратов является одним из важнейших вопросов в условиях ограниченных ресурсов сферы медицинского обслуживания. Ингибиторы ДПП-4 дешевле, чем агонисты рецепторов ГПП-1, но более дорогие, чем другие пероральные препараты. Стоимость приобретения комбинации фиксированных доз также будет основным определяющим фактором, когда речь заходит о ее месте в алгоритме лечения.

Выводы

Исходя из имеющихся в настоящее время данных, КФД метформина и ситаглиптина оказывает благотворное влияние на уровни HbA_{1c} , гликемии натощак и после приемов пищи. Комбинация фиксированных доз удобна, хорошо переносится в связи с немногочисленными побочными эффектами, имеет низкую частоту гипогликемий и не приводит к увеличению массы тела. Высокая стоимость препарата, однако,

может быть препятствием для назначения. Ожидаются результаты исследований по долгосрочной безопасности ингибиторов ДПП-4, полученные данные, несомненно, будут влиять на разработку комбинаций фиксированных доз и использование в будущем.

Литература

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *Nature*. 2001; 414: 782–7.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet*. 1998; 352(9139):1558] // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–53.
- Nathan DM, Holman RR, Buse JB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. 2009; 32: 193–203.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // *Diabetes Care*. 2012; 35 (6): 1364–79.
- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern Med*. 1999; 131: 281–303.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review // *JAMA*. 2002; 287: 360–72.
- Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: An emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 77–98.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia*. 1986; 29 (1): 46–52.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3): 1239–46.
- Abu-Hamdan R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (6): 1843–52.
- Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum // *Eur J Biochem*. 1993; 214 (3):829–35.
- Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Hoist JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine // *Endocrinology*. 1999; 140: 5356–63.
- Hansen L, Hartmann B, Bisgaard T, Mineo H, Jørgensen PH, Hoist JJ. Somatostatin restrains the secretion

of glucagon-like peptide-1 and -2 from isolated perfused porcine ileum // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (6): E1010–8.

- Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Hoist JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig // *Am J Physiol*. 1996; 271: E458–64.
- Dai H, Gustavson SM, Preston GM, Eskra JD, Calle R, Hirshberg B. Non-linear increase in GLP-1 levels in response to DPP-IV inhibition in healthy adult subjects // *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(6): 1463–326.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Hoist JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia*. 1993; 36 (8): 741–4.
- Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3703–16.
- Legakis IN, Tzioras C, Phenekos C. Decreased glucagon-like peptide 1 fast-ing levels in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003; 26 (1): 252.
- Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3853–60.
- Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes // *Horm Metab Res*. 2001; 34: 150–4.
- Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance // *Diabetes*. 2008; 57: 678–87.
- Nauck MA, Vardarli CF, Deacon CF, Hoist JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? // *Diabetologia*. 2011; 54: 10–8.
- El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethyl biguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I // *J Biol Chem*. 2000; 275: 223–8.
- Stephane X, Foretz M, Taleux N, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status // *Diabetologia*. 2011; 54: 3101–10.
- Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin receptor substrate-2 // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1323–32.
- Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2001; 24 (3): 489–94.
- Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 298 (5): 779–84.
- Bergman A, Ebel D, Liu F, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers // *Biopharm Drug Dispos*. Sep 2007; 28 (6): 315–22.

29. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, 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: 675–88.
30. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: Focus on sitagliptin // *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81: 761–7.
31. Alba M, Sheng D, Guan Y, et al. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycaemic improvement // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (10): 2507–14.
32. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin // *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9 (5): 733–45.
33. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2:CD006739.
34. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformation-for-Patients-and-Providers/Drug-Safety-Information-for-Healthcare-Professionals/ucm183764>. Published 2009. Accessed Jun 26, 2013.
35. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study // *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (7): 534–9.
36. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies. Are the glp-1 therapies safe? // *Diabetes Care.* 2013; 36 (7): 2118–25.
37. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks // *Diabetes Care.* 2013; 36 (7): 2126–32.
38. Kahn SE. Incretin therapy and islet pathology: a time for caution // *Diabetes.* 2013; 62: 2178–80.
39. European Association for the Study of Diabetes. ADA/EASD/IDF Recommendations for clinicians and people with diabetes concerning the use of incretin therapy and pancreatic disease. http://easd.org/index.php?option=com_content&view=article&id=172. Published 2012. Accessed Jul 2013.
40. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin // *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 359–71.
41. European Medicines Agency. Efficib (sitagliptin/metformin) film-coated tablets summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000896/WC500021374.pdf. Accessed Jan 27, 2011.
42. Janumet TM (sitagliptin/metformin HCl) Tablets [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Pharmaceuticals, Inc; 2012.
43. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man // *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 23 (5): 545–51.
44. Klepser TB, Kelly MW. Metformin hydrochloride: an antihyperglycaemic agent // *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54 (8): 893–903.
45. Glucophage (metformin) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2009. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage.pdf. Accessed Dec 7, 2011.
46. Migoya EM, Miller JL, Gutierrez M, et al. Bioequivalence of sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects: a randomized, open-label, crossover study // *Clin Drug Investig.* 2010; 30 (12): 855–66.
47. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M; Sitagliptin Study 012 Group. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes // *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (10): 1939–47.
48. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezil CM, Change. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // *Clin Ther.* 2002; 24: 460–7.
49. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1c in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5: 424–31.
50. Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with fixed dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 644–52.
51. Perez-Monteverde A, Seck T, Xu L, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (9): 930–8.
52. Wainstein J, Katz L, Engel SS, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemia control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 409–18.
53. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007; 30: 1979–87.
54. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (3): 569–83.
55. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12 (5): 442–51.
56. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Care.* 2006; 29 (12): 2638–43.
57. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes // *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (2): 537–50.
58. Karasik A, Wu M, Williams-Herman D, Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy provides sustained glycemic control over 54 weeks, with a low incidence of hypoglycemia and with weight loss (Abstract 0523-P). Presented at: American Diabetes Association, 67th Sessions, Jun 22–6, 2007; Chicago, IL. <http://professional.diabetes.org/Content/Posters/2007/p0523-P.pdf>.
59. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, noninferiority trial // *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 194–205.
60. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10: 959–69.
61. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adults patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 540–9.
62. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial // *Lancet.* 2010; 376: 431–9.
63. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes — 2011 // *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 1): S11–61.
64. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm // *Diabetes Manag.* 2011; 1: 175–89.
65. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427–43.
66. Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3: 4–5.
67. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones systematic review and meta-analysis of observational studies // *BMJ.* 2011; 342: d1309.
68. Oliveria SA, Koro CE, Yood MU, Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy // *Clin Res Rev.* 2008; 2: 47–57.