

## СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 1)



© Л.А. Руюткина\*, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Современные акценты контроля сахарного диабета 2 типа (СД2) сместились с  $HbA_{1c}$  на вариабельность гликемии (ВГ) вследствие ее ключевого значения в ускоренном развитии диабетических осложнений, помимо хронической гипергликемии. Центральным звеном ранней стадии дисгликемии служит дисфункция  $\beta$ -клеток с последующей потерей их массы при важной роли гиперглюкагонемии на всех этапах диабетического континуума. Решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы имеет скоординированная работа  $\alpha$  и  $\beta$ -клеток с помощью двух эндогенных инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). Способность ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными не только поддерживать массу  $\beta$ -клеток и способствовать высвобождению инсулина, а также одновременно корректировать секрецию глюкагона из  $\alpha$ -клеток, предотвращая гипогликемии, привлекает к препаратам особое внимание.

Рассматривается место иДПП-4 среди различных фармакологических вариантов лечения СД2: уточняются детали гликемического контроля и роль в снижении ВГ с безопасностью в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Представлены новые данные о механизмах действия дипептидазы-4, которая, как новый адипокин с системной активностью и клеточной специфичностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов, может представлять собой ключевое звено между центральным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и атеросклерозом. Соответственно, патофизиологическая связь СД2 и ССЗ через ИР и низкоуровневое воспаление определила смещение целей терапии с контроля уровня глюкозы крови на общее управление факторами риска, в котором уточняется роль и место иДПП-4.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ингибиторы ДПП-4; дипептидаза-4; гипогликемии; вариабельность гликемии; дисфункция  $\beta$ -клеток; инкретины; низкоуровневое воспаление.

## SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 1)

© Lyudmila A. Ruyatkina\*, Dmitry S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The current focus of type 2 diabetes mellitus (T2DM) control has shifted from  $HbA_{1c}$  to glycemic variability (GV) due to its key role in the accelerated development of diabetic complications, in addition to chronic hyperglycemia. The central link in the early stage of dysglycemia is  $\beta$ -cell dysfunction with subsequent loss of their mass with an important role of hyperglucagonemia at all stages of the diabetic continuum. Coordinated work of  $\alpha$  and  $\beta$ -cells with the help of two endogenous incretins: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is of decisive importance for maintaining glucose homeostasis. The ability of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors to not only maintain  $\beta$ -cell mass and promote insulin release, but also simultaneously correct glucagon secretion from  $\alpha$ -cells, preventing hypoglycemia, by preserving bioactive GLP-1 and GIP intact, attracts special attention to these drugs.

The place of DPP-4 inhibitors among various pharmacological treatment options for T2DM is considered: details of glycemic control and the role in reducing GV with safety in relation to the risk of cardiovascular diseases (CVD) are clarified. New data on the mechanisms of action of dipeptidase-4 are presented, which, as a new adipokine with systemic activity and cellular specificity in the regulation of not only metabolic homeostasis, but also inflammatory processes, may represent a key link between central obesity, insulin resistance (IR) and atherosclerosis. Accordingly, the pathophysiological relationship between T2DM and CVD through IR and low-level inflammation has determined a shift in therapy goals from blood glucose control to general risk factor management, which clarifies the role and place of DPP-4 inhibitors.

**KEYWORDS:** DPP-4 inhibitors; dipeptidase-4; hypoglycemia; glycemic variability;  $\beta$ -cell dysfunction; incretins; low-level inflammation.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Глобальная распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) привела к широкому распространению мультисистемных повреждений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечных дисфункций в рамках кардиоренального континуума, что повышает заболеваемость и смертность [1]. Ключевую роль в патогенезе сосудистых осложнений диабета играет низкоуровневое воспаление (НУВ) в тесной связи с инсулинорезистентностью (ИР) и окислительным стрессом (ОС) [2, 3]. Метаболические нарушения вследствие ИР и гипергликемии, усиливая провоспалительный фенотип и ОС, могут привести к повреждению сосудов и миокарда [4, 5].

В современных парадигмах лечения диабета основное внимание сместилось с гликемического контроля на общее управление факторами риска с корректировкой индивидуальных целевых показателей гликемии [6]. Введение непрерывного мониторинга глюкозы открыло новую эру в клинической практике, сместив характеристику гликемического контроля с  $HbA_{1c}$  на новые показатели — вариабельность гликемии (ВГ), тесно связанную с риском гипогликемических событий [7]. Обосновано мнение о ключевой роли ВГ, помимо хронической гипергликемии, в ускоренном развитии диабетических осложнений [8, 9] независимо от  $HbA_{1c}$  [10], поскольку более жесткий контроль  $HbA_{1c}$  сам по себе недостаточен для предотвращения сердечно-сосудистых событий, вызванных длительной высокой ВГ [11].

Метаанализ 71 исследования показал, что повышенная уже в ситуации предиабета ВГ потенциально связана с дисфункцией  $\beta$ -клеток и развитием коронарного атеросклероза и может предсказывать ССЗ и СД2 [12]. Более высокая ВГ тесно связана с уязвимостью коронарных бляшек [7, 13] и прогрессированием атеросклероза сонной артерии у пациентов с СД2 [14]. Доказана способность индексов ВГ, в том числе TIR (Time-In-Range, время в целевом диапазоне), предсказывать клинические осложнения диабета [14, 15, 16].

Воздействие ВГ на органы-мишени может быть реализовано через ОС, гликирование, хроническое НУВ, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, нарушение ангиогенеза и почечный фиброз [17]. Это влияние ВГ на механизмы реализации сердечно-сосудистых осложнений в тесной связи с риском гипогликемий меняет подходы к контролю диабета, предполагая влияние новых сахароснижающих препаратов (инкретиновых или ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2 (иНГЛТ-2) на снижение степени ВГ [18]. Подобный подход обосновывает изменение терминологии в тесной связи с актуальной стратегией: «антигипергликемические» препараты вместо «сахароснижающих». Патофизиологическая связь СД2 и ССЗ, позволяющая получать препараты с благоприятным воздействием на оба этих состояния [19], определяет термин «антидиабетические» препараты по отношению к ряду новых лекарственных средств, изначально предназначенных для контроля гипергликемии.

## НОВЫЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОПРОСЫ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Результаты многочисленных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) сердечно-сосудистых исходов (CVOT) при СД2, продемонстрировав способность новейших классов антидиабетических препаратов, иНГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (арГПП-1) снижать основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, позволили им занять видное место в алгоритмах лечения СД2 [20] и способствовали быстрому развитию кардиоэндокринологии [21, 22]. К новым антигипергликемическим препаратам также относят ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), показавшие эффективность в сохранении сердечной и почечной функции, как у больных СД2, так и у лиц без него [1].

Синергические механизмы влияния трех групп новых антигипергликемических препаратов на сердечно-сосудистый прогноз (рис. 1) включают, кроме

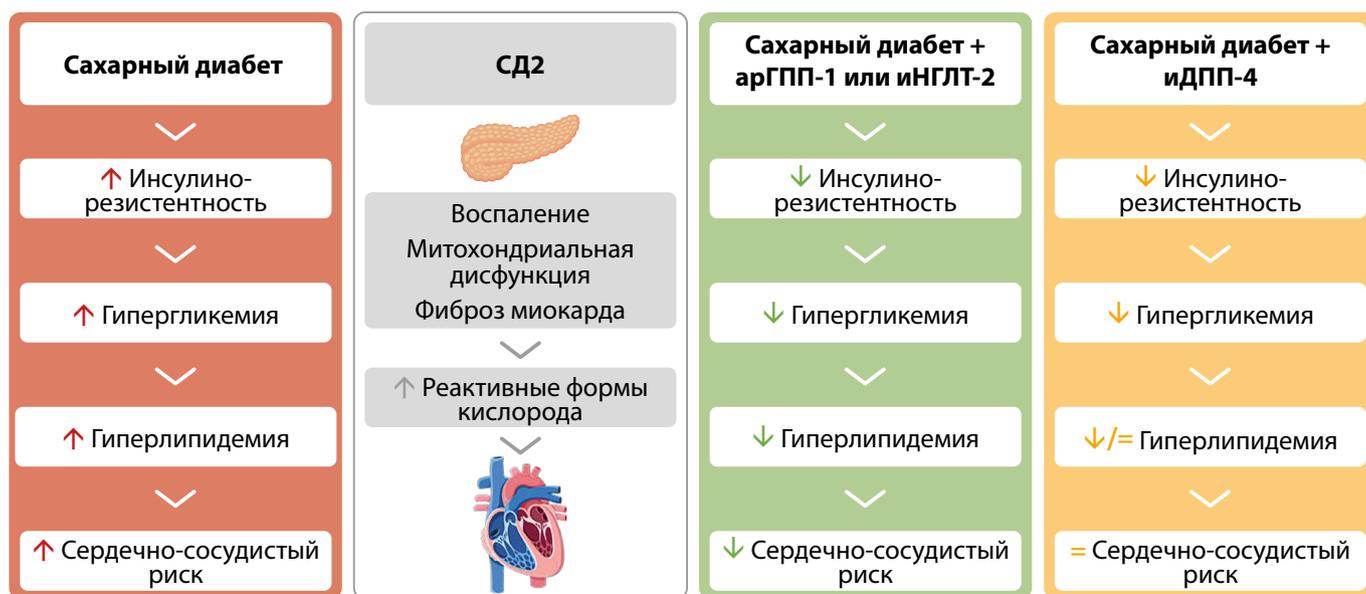
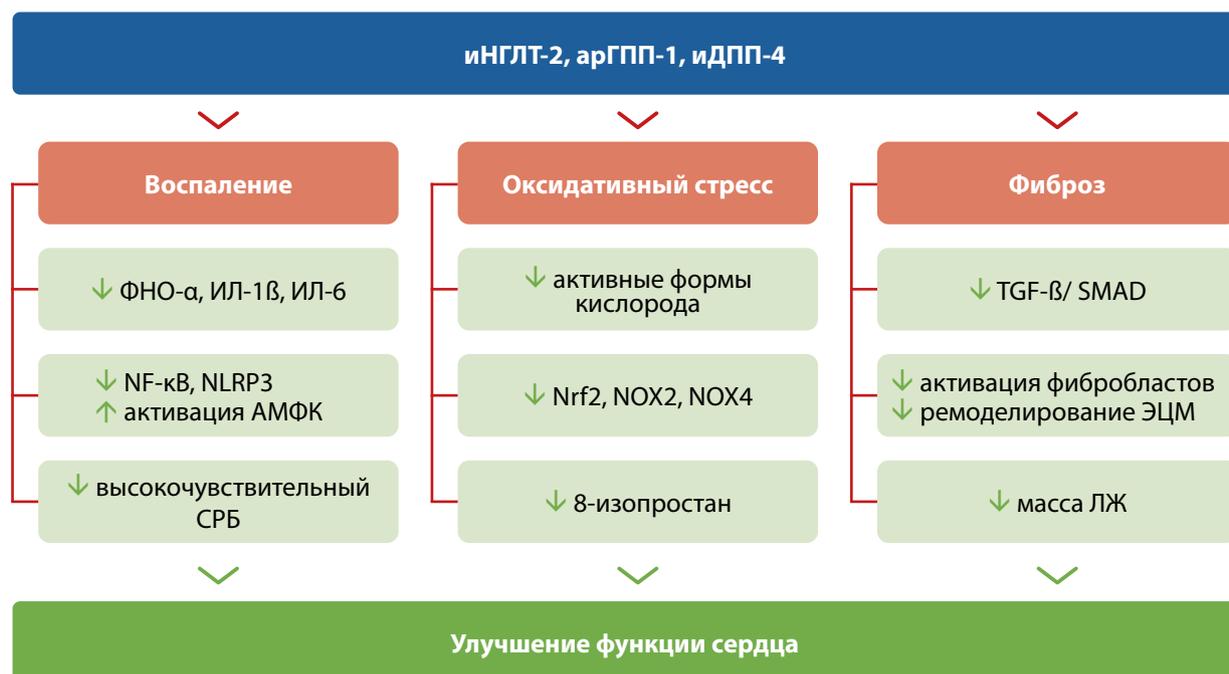


Рисунок 1. Современные фармакологические варианты лечения сахарного диабета 2 типа и их эффективность в отношении сердечно-сосудистого риска. Адаптировано по Andreadi A. и соавт. (2023) [22].

Примечание: ↑: увеличение, ↓: уменьшение, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.



**Рисунок 2.** Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на воспаление, окислительный стресс и фиброз. Адаптировано по Balogh D.B. и соавт. (2023) [26].

**Примечание:** АМФК — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; ИЛ-1β — интерлейкин 1β; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ЛЖ — левый желудочек; СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; NF-κB (nuclear factor-κB (англ.)) — ядерный фактор-κB; NLRP3 (Nod-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3 (англ.)) — рецептор семейства Nod-подобных рецепторов, содержащий пириновый домен 3; NOX (NADPH oxidase (англ.)) — НАДФН-оксидаза (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный); Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (англ.)) — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; SMAD — белок, кодируемый геном SMAD; TGF-β (Transforming growth factor-β (англ.)) — трансформирующий фактор роста β.

классических факторов патогенеза ССЗ (ИР, гипергликемию и гиперлипидемию), воспаление и ОС, способствующих митохондриальной дисфункции с последующим развитием фибротических процессов в миокарде [22]. Caturano A. и соавт. (2024), анализируя ключевую роль оси «инсулин-сердце» в патофизиологии ССЗ при инсулинорезистентных состояниях, включая диабет, отмечают, что метформин, иНГЛТ-2, аргПП-1 и иДПП-4 показали эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска за счет устранения метаболического дисбаланса, уменьшения воспаления и улучшения эндотелиальной функции [23].

Три отдельных клинических нозологии: ишемическая болезнь сердца, кардиальная автономная нейропатия и диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) — в совокупности образуют диабетическую болезнь сердца [24]. При этом ДКМП — самая важная причина диастолической и систолической хронической сердечной недостаточности (ХСН), связана со значительно более высоким риском заболеваемости и смертности, а существующая терапия ДКМП в основном имеет симптоматический характер [25]. Уточняя различия в механизмах кардиопротекторного влияния иНГЛТ-2, аргПП-1 и иДПП-4 (рис. 2) с особым вниманием к воспалению, ОС и фиброзу [26], делается особый акцент на высоковоспалительный режим апоптоза, пироптоз, участвующий в патогенезе атеросклероза, ишемически-реперфузионного повреждения и ДКМП [25].

Ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, иНГЛТ-2 и тиазолидиндионами улучшают ДКМП [25]. Обосновывается применение иДПП-4 для профилактики гипертрофии сердца и его диастолической дисфункции путем ингибирования ОС и фиброза [27]. При этом иДПП-4 (глиптины) демонстрируют нейтральное влияние на сер-

дечно-сосудистую смертность, госпитализацию с ХСН, риск инфаркта миокарда, неотложной коронарной реваскуляризации, инсульта [1, 19, 23, 28]. Важно отметить, что эти клинические исследования были разработаны по принципу не меньшей эффективности, подтверждая сердечно-сосудистую безопасность этих препаратов, а не обязательно их наблюдаемые преимущества [29].

Несмотря на инкретиновый эффект, потенциальные кардиопротекторные преимущества, обеспечиваемые аргПП-1, не были воспроизведены в CVOT, оценивающих иДПП-4 [21]. Однако в post-hoc-анализе EXAMINE у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 60$  мл/мин  $1,73 \text{ м}^2$  в группе алоглиптина выявлено снижение риска MACE (серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) на 19% ( $p=0,014$ ), сердечно-сосудистой смертности на 39% ( $p=0,013$ ) и нефатального инфаркта миокарда на 14% ( $p=0,013$ ) [30]. Эти данные коррелируют с результатами общенационального когортного исследования Тайваня, где было обнаружено, что терапия иДПП-4 ассоциируется со снижением риска MACE в когорте без хронической болезни почек [31]. Аналогично в ретроспективной когорте США, включившей 445 701 пациента, впервые прошедшего лечение по поводу СД2, глиптины продемонстрировали снижение риска MACE на 13% по сравнению с сульфонилмочевинной (СМ) при аналогичном с метформином риске MACE [32]. Отметим, что схожие результаты получены в трех различных исследованиях на больших этнически разнообразных группах пациентов среднего возраста без сердечно-сосудистых или почечных заболеваний, начинающих пероральную антигипергликемическую терапию, что по оценкам составляет 69% вновь диагностированных пациентов [33].

## ИНГИБИТОРЫ ДПП-4: ДЕТАЛИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Фермент ДПП-4, сериновая протеаза, сам по себе не оказывает сахароснижающего действия. Особое внимание привлекает инкретиновый эффект иДПП-4. Гомеостаз глюкозы тонко регулируется путем сбалансированного действия инсулина и глюкагона посредством механизмов обратной связи и перекрестных помех между различными органами, включая поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы и жировую ткань [34]. По мере прогрессирования дисгликемии, повышения ИР и снижения функции  $\beta$ -клеток, постепенно увеличивается концентрация глюкагона, что объяснили наличием рецепторов к инсулину у  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы, в результате чего ИР способствует нарушению подавления глюкагона при СД2 [34]. Сформулирована концепция, согласно которой токсичность глюкозы может проявляться сначала как дисфункция  $\alpha$ -клеток, предвзятое истощение секреции инсулина [35].

Итак, молекулярные основы СД2 включают ИР, недостаточное действие инсулина и aberrантную секрецию глюкагона, в совокупности нарушая тесную координацию метаболических процессов, способствуя гипергликемии и дислипидемии [36]. Поскольку гипергликемия при диабете возникает только при нарушении функции  $\beta$ -клеток [37], в настоящее время предпочтение отдается  $\beta$ -центричному лечению. Дисфункция  $\beta$ -клеток является ключевым звеном ранней стадии дисгликемии, на более поздних стадиях преобладает общая потеря массы  $\beta$ -клеток [38] при важной роли гиперглюкагонемии на всех этапах диабетического континуума [35, 39, 40, 41]. Способность иДПП-4 сохранять массу и функции  $\beta$ -клеток с помощью двух эндогенных инкретивов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) — имеет решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы, привлекая к глиптинам особое внимание [42]. Их двойное действие на островковые  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетки за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными способствует их ситуационной функциональной активности в зависимости от уровней гликемии. Так, в постпрандиальном периоде повышается секреция инсулина и снижается — глюкагона, натошак наоборот: снижается секреция инсулина и повышается — глюкагона, что предотвращает риск гипогликемии, характеризуя глюкозозависимый антигипергликемический эффект [43, 44], в отличие от дозозависимого сахароснижающего.

Отражение в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) низкого риска гипогликемий у всех трех групп новых антигипергликемических препаратов: арГПП-1, иНГЛТ-2 и иДПП-4 — подчеркивает их сильную сторону в терапии СД2 [26]. Именно меньшая опасность гипогликемии пропорционально величине снижения  $HbA_{1c}$  является ключевым фактором в снижении риска МАСЕ независимо от используемых препаратов [45]. На основе серьезного анализа публикаций в Pubmed риск гипогликемий, сравнимый с плацебо, выявлен у иДПП-4 (1,0) в отличие от длительно действующих аналогов ГПП-1 (1,8) и кратно более высокого у СМ (3,6–10,2) [46], что также отражает потенциальные преимущества для сердечно-сосудистой системы [47].

Ингибиторы ДПП-4 являются многообещающей альтернативой для снижения ВГ у пациентов с СД2 [48] по сравнению с СМ и иНГЛТ-2 [49], высокой дозой метформина и его комбинации с многократной ежедневной инсулинотерапией (по данным проспективного РКИ) [50]. Этот эффект иДПП-4 особенно значим по сравнению с СМ и ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с длительностью СД2  $\leq 5$  лет по сравнению с пациентами с длительностью заболевания  $> 5$  лет [49]. Интерес к иДПП-4 повысился с учетом доказательств их наиболее благоприятного профиля переносимости и безопасности, в том числе снижению МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов СМ с аналогичной эффективностью [51, 52], отсутствием увеличения веса и необходимости повышения дозы [20], а также эффективностью в снижении уровня циркулирующего постпрандиального глюкагона [39].

Нуждается в анализе более высокий риск гипогликемий у арГПП-1 при их более высокой сахароснижающей эффективности:  $HbA_{1c}$   $-1,77\%$  у семаглутида в дозе 1 мг в сравнении с  $-0,66\%$  у иДПП-4 [46]. Обусловлено ли это только разными уровнями ГПП-1 в крови при лечении арГПП-1 (фармакологические) или иДПП-4 (физиологические)? Механистическая интерпретация эффектов ингибирования фермента: увеличение периода полураспада ГПП-1 до нормальных уровней в плазме крови, что помогает восстановить функцию  $\beta$ -клеток, улучшить секрецию инсулина и сдержать секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками, не объясняет этого факта [53], определяя интерес к спектру возможностей иДПП-4 и различиям с арГПП-1.

Отметим, что в антигипергликемическом действии иДПП-4 произошла переоценка роли ГИП [20] не только вследствие его способности улучшать метаболизм глюкозы и липидов, особенно в сочетании с механизмом ГПП-1 [54, 55]. Два инкретина имеют как общие, так и различные функции. По образному выражению Nauck M.A. и Meier J.J. (2019) «ГИП и ГПП-1: сводные братья и сестры, а не монозиготные близнецы в семье инкретивов». Так, ГИП обладает более мощным инсулиноотропным действием и отвечает за 44% от общего количества инсулиновых ответов, а вклад ГПП-1 составляет 22% [56]. В отличие от ГПП-1, ГИП не влияет на концентрацию глюкагона во время гипергликемии, однако он увеличивает его уровни натошак и в условиях гипогликемии, что может способствовать снижению риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 [55, 57, 58]. ГИП также оказывает пролиферативное действие на бета-клетки [59]. Интересно, что пептид YY (PYY) также является субстратом ДПП-4, а ингибиторы фермента снижают превращение PYY в его анорексигенные метаболиты — эффект, который может противодействовать эффекту потери веса от повышенного ГПП-1 и поддерживать нейтральность веса у иДПП-4 [60].

## АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИДПП-4: ВЗГЛЯД ЗА ПРЕДЕЛЫ $HbA_{1c}$

Пробелы в знаниях о функции ДПП-4 и расхождение сердечно-сосудистых исходов, наблюдаемых в доклинических и крупномасштабных РКИ с иДПП-4, требуют дополнительных исследований [61]. Накапливающиеся данные показывают потенциальные преимущества иДПП-4 при различных ССЗ, включая артериальную

гипертонию, кальцинированный аортальный стеноз, коронарный атеросклероз и ХСН. В дополнение к улучшению глюкозного гомеостаза, иДПП-4 участвуют в контроле сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе постпрандиального липидного метаболизма [36]. Также они напрямую регулируют возникновение и прогрессирование ССЗ посредством различных механизмов [62].

Недавние исследования расширили понимание механизмов действия иДПП-4. ДПП-4, также известная как поверхностный антиген Т-клеток CD26, представляет собой трансмембранную сериновую протеазу, экспрессируемую на поверхности различных клеток, существует как в мембран-связанной, так и в растворимой формах. Растворимая ДПП-4 ферментативно активна и участвует в различных физиологических и патологических процессах: от гомеостаза глюкозы, иммунорегуляции, воспаления до онкогенеза [44]. По сути, она идентифицирована как новый адипокин с системной активностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов [63].

Гипотетическая траектория НУВ отклоняется от здорового состояния за несколько лет до развития СД2 при наличии предиабета или других метаболических нарушений [3], согласно с данными NHANES о связи дисгликемии с индексом системного иммунного воспаления: его повышенные уровни связаны с повышенным риском СД2, а у лиц с СД — с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ [64, 65]. Поскольку активность НУВ, ключевого фактора СД2 и связанных с ним ССЗ остается высокой даже после лечения (некоторые долгосрочные воспалительные пути не затрагиваются обычными методами лечения), возникают новые требования к препаратам, способным через этот

путь обратить вспять раннюю стадию СД2. Инновационные исследования разрабатывают терапевтические стратегии для предотвращения патогенных механизмов и защиты бета-клеток от воздействия воспаления и/или хронической гипергликемии [66].

Уже не вызывает сомнений, что иДПП-4, помимо влияния на  $\beta$ -клетку, участвуют в коррекции ИР и модуляции воспаления, то есть ведущих факторов патогенеза СД2 [23]. Лечение иДПП-4 улучшает гликемический контроль как за счет увеличения секреции инсулина из островковых клеток, снижения уровня  $HbA_{1c}$ , так и уменьшения размера адипоцитов и подавления воспаления [29, 36]. Висцеральная жировая ткань является основным источником провоспалительных адипокинов [23]. ДПП-4 расщепляет и инактивирует несколько хемокинов и цитокинов, оказывая значительное влияние на воспаление и [67] и может представлять собой ключевое звено между центральным ожирением, ИР и атеросклерозом (рис. 3) [61]. При этом важен антиоксидантный потенциал иДПП-4 в зависимом и независимом от ГПП-1 режиме при окислительном стрессе [53].

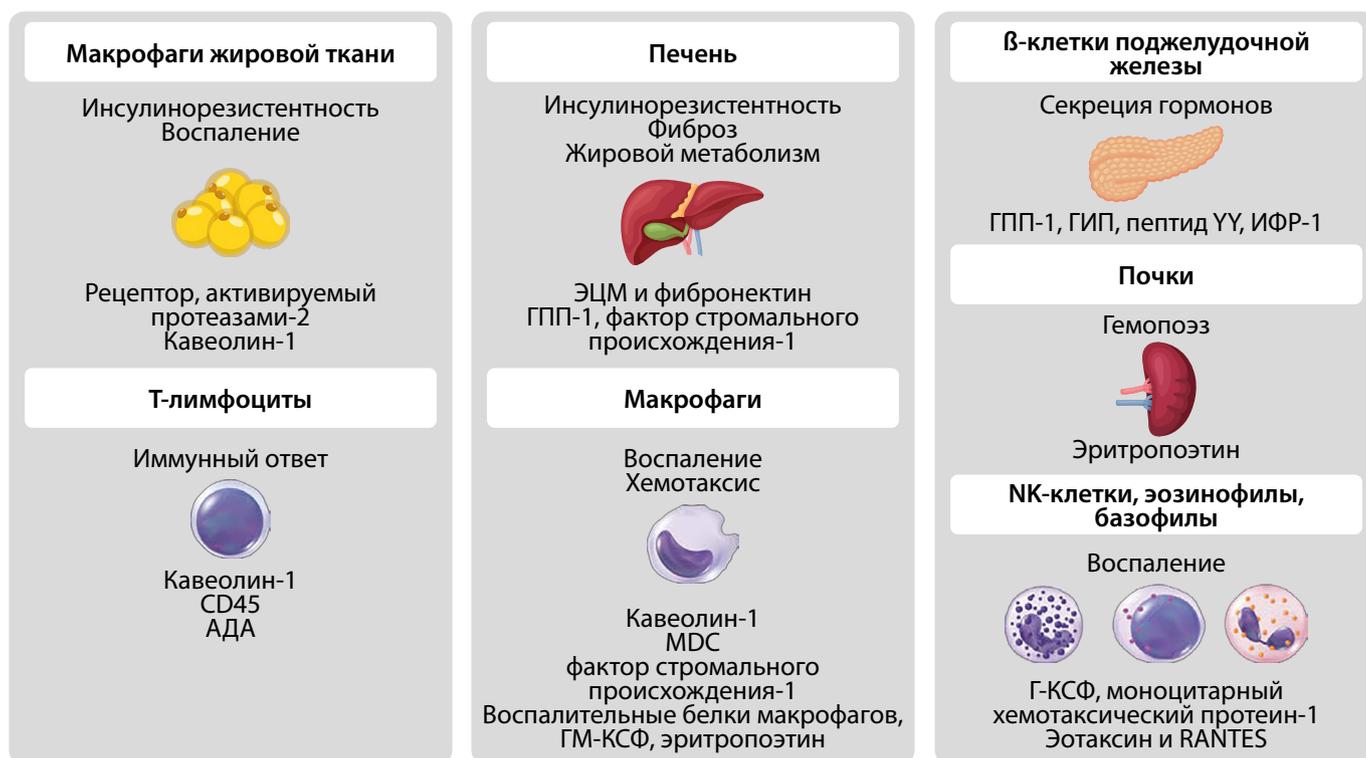
Как белок-командир, ДПП-4 обладает множественными функциями, ферментативными и неферментативными, в различных типах клеток. Среди новых ее функций — содействие фиброзу и проникновению вируса. Вследствие участия в фибротическом ответе и иммунорегуляции все больше исследований фокусируются на потенциальной роли ДПП-4 при воспалительных расстройствах и регуляции иммунной функции [68]. Неспособность разрешить воспаление, приводящее к хронической субклинической активации иммунной системы, может влиять на развитие метаболической дисрегуляции. Таким образом, ДПП-4 проявляет разнообразный спектр эффектов



**Рисунок 3.** Возможные механизмы, лежащие в основе дипептидилпептидазы-4-опосредованного атеросклероза в состоянии инсулинорезистентности. Адаптировано по Love K.M. и Liu Z. (2021) [61].

## Взаимодействие белок: белок

## Каталитическая активность



**Рисунок 4.** Метаболические эффекты и клеточная специфичность дипептидилпептидазы-4 в отношении толерантности к глюкозе и воспаления. Адаптировано по Trzaskalski N.A. и соавт. (2020) [69].

**Примечание:** АДА — аденозиндезаминаза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; пептид YY — пептид тирозин-тирозин; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; CD45 (cluster of differentiation 45 (англ.)) — дифференцировочный антиген лейкоцитов; MDC (macrophage-derived cytokine (англ.)) — макрофагальный хемокин; RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (англ.)) — рекомбинантный, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками хемокин.

(рис. 4), которые могут влиять на прогрессирование метаболического заболевания [69], в том числе через сигнальный путь инсулина, способствуя ИР и вовлечению в воспалительные процессы, такие как ожирение и СД2 [70]. Подчеркивается потенциал ДПП-4 в качестве мишеней для лечения различных иммунных дисфункций [71].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемные повреждения при СД2 в рамках кардио-гепаторенального континуума и патофизиологическая связь СД2 и ССЗ через ИР, НУВ и оксидативный стресс послужили основой концепции кардиодиабетологии, сместив цели терапии с контроля глюкозного гомеостаза на общее управление факторами риска. Значение ВГ в ускоренном развитии диабетических осложнений, наряду с недостаточностью более жесткого контроля  $HbA_{1c}$  для предотвращения сердечно-сосудистых событий, вызванных длительной высокой ВГ, выдвинуло особые требования к антигипергликемическим препаратам: снижение ВГ, тесно связанной с риском гипогликемий.

Тесная связь ВГ с дисбалансом функционального состояния  $\beta$ -клеток, ключевого звена ранней стадии дисгликемии, и  $\alpha$ -клеток с важной ролью гипергликемемии на всех этапах диабетического континуума, привлекает

внимание к разноплановым возможностям иДПП-4. Эти препараты, сохраняя интактными два инкретина, ГПП-1 и ГИП, помимо скоординированного влияния на  $\beta$ -клетку и  $\alpha$ -клетку со снижением риска гипогликемий, участвуют в коррекции ИР, модуляции окислительного стресса и воспаления — ведущих факторов патогенеза СД2, связывающие его с формированием атеросклероза. Максимальный эффект иДПП-4 в отношении снижения ВГ отмечен при длительности СД2  $\leq 5$  лет при сравнении с препаратами СМ и глифлозинами, а также риска МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов СМ с аналогичной эффективностью.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Руюткина Л.А. — концепция, анализ литературных данных, написание статьи; Руюткин Д.С. — обсуждение концепции, поиск и анализ литературных данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, et al. Emerging role of antidiabetic drugs in cardiorenal protection. *Front Pharmacol.* 2024;15:1349069. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349069>
- Zhao L, Hu H, Zhang L, et al. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm (2020).* 2024;5(4):e516. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.516>
- Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, et al. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. *Cells.* 2024;13(19):1662. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13191662>
- Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;123:154838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-772. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №2S. — С. 1-157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Psoma O, Makris M, Tselepis A, Tsimihodimos V. Short-term Glycemic Variability and Its Association With Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(4):956-967. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968221146808>
- Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(8):e3047. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3047>
- Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):627-635. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819826111>
- Mo Y, Lu J, Zhou J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? *J Diabetes Investig.* 2024;15(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14112>
- Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, Timar B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;60(1):61. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60010061>
- Hjort A, Iggman D, Rosqvist F. Glycemic variability assessed using continuous glucose monitoring in individuals without diabetes and associations with cardiometabolic risk markers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2024;43(4):915-925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.02.014>
- Okada K, Hibi K, Gohbara M, et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0275-3>
- Mita T, Katakami N, Okada Y, et al. Continuous glucose monitoring-derived time in range and CV are associated with altered tissue characteristics of the carotid artery wall in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(12):2356-2367. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06013-3>
- Jadav RK, Yee KC, Turner M, Mortazavi R. Potential Benefits of Continuous Glucose Monitoring for Predicting Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Rapid Review of Primary Research. *Healthcare (Basel).* 2024;12(15):1542. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare12151542>
- Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021;44(2):549-555. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work?. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, et al. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther.* 2019;10(3):853-863. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>
- Tokarek J, Budny E, Saar M, et al. Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Biomedicines.* 2023;11(10):2611. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102611>
- Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules.* 2022;27(10):3055. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>
- Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, Mulvihill EE. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes.* 2022;71(2):173-183. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0049>
- Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, et al. Recent Pharmacological Options in Type 2 Diabetes and Synergic Mechanism in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1646. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021646>
- Caturano A, Vetrano E, Galiero R, et al. Advances in the Insulin-Heart Axis: Current Therapies and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):10173. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms251810173>
- Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes.* 2021;12(4):383-406. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.383>
- Fernandez CJ, Shetty S, Pappachan JM. Diabetic cardiomyopathy: Emerging therapeutic options. *World J Diabetes.* 2024;15(8):1677-1682. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i8.1677>
- Balogh DB, Wagner LJ, Fekete A. An Overview of the Cardioprotective Effects of Novel Antidiabetic Classes: Focus on Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7789. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24097789>
- Dhar A, Venkadakrishnan J, Roy U, et al. A comprehensive review of the novel therapeutic targets for the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2023;17:17539447231210170. doi: <https://doi.org/10.1177/17539447231210170>
- Nikolaïdou A, Ventoulis I, Karakoulidis G, et al. Hypoglycemic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(6):912. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60060912>
- Razavi M, Wei YY, Rao XQ, Zhong JX. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. *Mil Med Res.* 2022;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00410-2>
- Ferreira JP, Mehta C, Sharma A, Nissen SE, Rossignol P, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med.* 2020;18(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>
- Huang TL, Hsiao FY, Chiang CK, Shen LJ, Huang CF. Risk of cardiovascular events associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes with and without chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;14(5):e0215248. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215248>
- Baksh SN, Segal JB, McAdams-DeMarco M, Kalyani RR, Alexander GC, Ehrhardt S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes, without cardiovascular or renal disease. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240141. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240141>
- Lin PJ, Pope E, Zhou FL. Comorbidity Type and Health Care Costs in Type 2 Diabetes: A Retrospective Claims Database Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):1907-1918. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0477-2>
- Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci. China Life Sci.* 2018;62:771-790. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4>
- Jamison RA, Stark R, Dong J, et al. Hyperglucagonemia precedes a decline in insulin secretion and causes hyperglycemia in chronically glucose-infused rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174-E1183. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00175.2011>
- Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. *Peptides.* 2018;100:158-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.023>
- Ferrannini E. A Journey in Diabetes: From Clinical Physiology to Novel Therapeutics: The 2020 Banting Medal for Scientific Achievement Lecture. *Diabetes.* 2021;70(2):338-346. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0028>

38. Lv C, Sun Y, Zhang ZY, Aboeela Z, Qiu X, Meng ZX.  $\beta$ -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. *J Mol Cell Biol*. 2022;14(7):mjac046. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac046>
39. Chai S, Zhang R, Zhang Y, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on postprandial glucagon level in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:994944. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.994944>
40. Hædersdal S, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Revisiting the role of glucagon in health, diabetes mellitus and other metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(6):321-335. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00817-4>
41. Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Cherrington AD, et al. 100 years of glucagon and 100 more. *Diabetologia*. 2023 Aug;66(8):1378-1394. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05947-y>
42. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):263-269. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1612>
43. Takebayashi K, Suzuki T, Naruse R, et al. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):802-808. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3118w>
44. Su J, Luo Y, Hu S, Tang L, Ouyang S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13381. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241713381>
45. Huang CJ, Wang WT, Sung SH, et al. Revisiting 'intensive' blood glucose control: A causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2341-2352. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14819>
46. Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of Type 2 Diabetes in Developing Countries: Balancing Optimal Glycaemic Control and Outcomes with Affordability and Accessibility to Treatment. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):15-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
47. Shao DW, Zhao LJ, Sun JF. Synthesis and clinical application of representative small-molecule dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Eur J Med Chem*. 2024;272:116464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116464>
48. Lee S, Lee H, Kim Y, Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13296. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49803-9>
49. Chai S, Zhang R, Zhang Y, et al. Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935039. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935039>
50. Yoshikawa F, Uchino H, Nagashima T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves glycemic variability in multiple daily insulin-treated type 2 diabetes: a prospective randomized-controlled trial. *Diabetol Int*. 2021;13(1):124-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00513-6>
51. Xie Y, Bowe B, Xian H, Loux T, McGill JB, Al-Aly Z. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):644-656. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00171-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00171-7)
52. Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(6):601-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8>
53. Singh AK, Yadav D, Sharma N, Jin JO. Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors with Antioxidant Potential Isolated from Natural Sources: A Novel Approach for the Management of Diabetes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):586. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14060586>
54. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
55. Chai S, Zhang R, Carr RD, et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose-dependent insulinotropic polypeptide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203187. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203187>
56. Nauck MA, Meier JJ. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. *Diabetes*. 2019;68(5):897-900. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0005>
57. Deacon CF. Metabolism of GIP and the contribution of GIP to the glucose-lowering properties of DPP-4 inhibitors. *Peptides*. 2020;125:170196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170196>
58. Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf*. 2021;16(2):154-164. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544>
59. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625>
60. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642-653. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>
61. Love KM, Liu Z. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1553-1565. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab078>
62. Chen SY, Kong XQ, Zhang KF, Luo S, Wang F, Zhang JJ. DPP4 as a Potential Candidate in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:5457-5469. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S380285>
63. Barchetta I, Cimmini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as a Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>
64. Yan Y, Lu H, Zheng Y, Lin S. Association Between Systemic Immune Inflammation Index and Diabetes Mellitus in the NHANES 2003-2018 Population. *J Endocr Soc*. 2024;8(8):bvae124. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae124>
65. Tang Y, Feng X, Liu N, et al. Relationship between systemic immune inflammation index and mortality among US adults with different diabetic status: Evidence from NHANES 1999-2018. *Exp Gerontol*. 2024;185:112350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112350>
66. Dalle S, Abderrahmani A. Receptors and Signaling Pathways Controlling Beta-Cell Function and Survival as Targets for Anti-Diabetic Therapeutic Strategies. *Cells*. 2024;13(15):1244. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13151244>
67. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
68. Huang J, Liu X, Wei Y, et al. Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2022;13:830863. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830863>
69. Trzaskalski NA, Fadzeyeva E, Mulvihill EE. Dipeptidyl Peptidase-4 at the Interface Between Inflammation and Metabolism. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420912972. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551420912972>
70. Pechmann LM, Pinheiro FI, Andrade VFC, Moreira CA. The multiple actions of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) and its pharmacological inhibition on bone metabolism: a review. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):175. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01412-x>
71. Rahim K, Shan M, Ul-Haq I, et al. Revolutionizing Treatment Strategies for Autoimmune and Inflammatory Disorders: The Impact of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors. *J Inflamm Res*. 2024;17:1897-1917. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S442106>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Ряуткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasny prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: [larut@list.ru](mailto:larut@list.ru)

**Руюткин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., доцент [Dmitry S. Ruyatkin, MD, PhD, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>; eLibrary SPIN: 5433-3153; e-mail: dr79@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Спектр эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4: внутри и за пределами гликемического контроля (часть 1) // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 404-412. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13342>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Spectrum of effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: within and beyond glycemic control (part 1). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):404-412. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13342>