

СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 2)



© Л.А. Руюткина*, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

К 20-летию клинического применения ингибиторов дипептидазы-4 (иДПП-4) расширяется представление о спектре эффектов (метаболических, клинических, биологических) за пределами первоначально определенного гликемического контроля, рассматриваются возможности и направления их безопасного использования с учетом новых биологических эффектов. Уточняется сердечно-сосудистая и нефрологическая безопасность иДПП-4 в контексте комбинированной терапии с метформином и инсулином. Анализируется недооцененная связь сахарного диабета 2 типа с хрупкостью костей и выбором антигипергликемических препаратов. Рассматриваются новые биологические эффекты ингибиторов ДПП-4 с потенциальной клинической значимостью. Представлен алоглиптин как противодиабетическое инкретиновое средство с его возможностями и сюрпризами в метаболическом контроле.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы дипептидазы-4; алоглиптин; низкоуровневое воспаление; плейотропные эффекты.

SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 2)

© Lyudmila A. Ruyatkina*, Dmitry S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

To mark the 20th anniversary of clinical use of dipeptidase-4 inhibitors (DPP-4i), the understanding of the spectrum of effects (metabolic, clinical, biological) beyond the initially defined glycemic control is expanded, and the possibilities and directions of their safe use are considered, taking into account new biological effects. The cardiovascular and nephrological safety of DPP-4i is clarified in the context of combination therapy with metformin and insulin. The underestimated relationship between type 2 diabetes mellitus and bone fragility and the choice of antihyperglycemic drugs is analyzed. New biological effects of DPP-4 inhibitors with potential clinical significance are considered. Alogliptin is presented as an antidiabetic incretin agent with its capabilities and surprises in metabolic control.

KEYWORDS: dipeptidase-4 inhibitors; alogliptin; low-grade inflammation; pleiotropic effects.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В КОНТЕКСТЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Обновленный метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) не показал значительного риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) при терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) [1]. Хотя сердечно-сосудистый эффект лечения иДПП-4 в РКИ кажется нейтральным в отношении ХСН [2], средние итоги лечения часто скрывают вариабельность результатов в подгруппах пациентов [3]. Так, в зависимости от этиологии ХСН отмечена гетерогенность данных внутри классов иДПП-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (арГПП-1) [4]. Одним из потенциальных факторов наблюдаемой гетерогенности лечения служит взаимодействие совместно назначаемых препаратов.

Ретроспективный анализ трех РКИ у пациентов с базовым лечением метформином (МЕТ) по сравнению с лицами, не принимающими бигуанид, предполагает для иДПП-4 снижение риска сердечно-сосудистых событий (ССС), в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ), ин-

сульта, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие нестабильной стенокардии [5]. При сравнении иДПП-4 (n=13 391) и препаратов сульфонилмочевины (СМ) (n=33 206) в комбинации с МЕТ по данным Medicare, взаимодействие между началом приема глиптинов и МЕТ было статистически значимым для суммарного результата по МАСЕ (p=0,024) и смертности (p=0,023), что предполагает возможное взаимодействие между иДПП-4 и метформином [3].

У пациентов с ИМ и СД2 применение МЕТ в комбинации с иДПП-4 было связано с уменьшением частоты рецидивов инфаркта по сравнению с применением МЕТ в сочетании с СМ в течение 3 лет наблюдения [6]. Полагают, что МЕТ может усиливать кардиопротекцию иДПП-4, регулируя путь инкретинов: стимулирует выработку кишечного ГПП-1, способствует экспрессии рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) в β -клетках островков, снижает уровни циркулирующей ДПП-4 [7]. В совокупности эти механизмы бигуанида могут усиливать сердечно-сосудистые преимущества при сочетании с иДПП-4 [5], определяя роль МЕТ в качестве сердечно-сосудистого модератора глиптина [8].

Терапия иДПП-4 связана с более низким риском MACE по сравнению с СМ и аналогичным риском MACE по сравнению с МЕТ у пациентов с кардиологической и почечной патологией. Эта связь, наиболее очевидная в первый год терапии, характеризует иДПП-4 как более безопасный выбор, чем СМ для старта лечения диабета у пациентов с высоким риском [9]. Комбинация иДПП-4 с метформином экономически эффективна по сравнению с комбинацией МЕТ и СМ в качестве долгосрочной терапии второй линии [10].

При оценке предикторов ответа на лечение тремя дополнительными препаратами: СМ, иДПП-4 и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) в добавление к монотерапии МЕТ, вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с присоединением глиптинов была выше у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [11]. Представлены свидетельства способности иДПП-4, в монотерапии или в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, профилактировать снижение СКФ при легком нарушении функции почек [12], снижать альбуминурию и, потенциально, предотвращать периферическую нейропатию [13, 14], а также свидетельства безопасности и хорошей переносимости при почечной недостаточности [15]. Микроальбуминурию считают основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии (ВГ) у больных СД2 [16]; антипротеинурический эффект иДПП-4 без влияния на конечные почечные точки отмечен при диабетических и недиабетических заболеваниях почек [17]. При использовании комбинации иДПП-4 с МЕТ частота ССС существенно не отличалась от иНГЛТ-2 с сердечно-сосудистыми преимуществами [18] и оказалась ниже в отличие от СМ с аналогичной эффективностью [19]. Ингибиторы ДПП-4 были связаны с лучшими долгосрочными результатами у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и диабетом [20].

Особое внимание привлекают варианты инсулинотерапии в комбинации с неинсулиновыми препаратами, способными снижать сердечно-сосудистый риск за счет устранения метаболического дисбаланса, уменьшения воспаления и улучшения эндотелиальной функции [21]. При комбинации иДПП-4 с инсулином показано: снижение риска смертности от всех причин по сравнению с сочетанием инсулинотерапии с не иДПП-4 на основании результатов 11-летнего ретроспективного когортного исследования ($n=3120$) [22], предотвращение прогрессирования ишемической болезни сердца [23], улучшение вариабельности гликемии (ВГ), при этом добавление ингибитора ДПП-4 к более низкой дозе МЕТ стало альтернативным подходом к стабильной ВГ по сравнению с дополнительной высокой дозой МЕТ [24].

В целом, этот класс безопасных пероральных антигипергликемических средств с противовоспалительным профилем и обширным опытом применения, не требуя повышения дозы, без увеличения веса и сердечно-сосудистых рисков, оптимального соотношения эффективности лечения и стоимости иДПП-4 [25], играет серьезную роль в терапии СД2 [26, 27]. Указанные качества определяют иДПП-4 в качестве привилегированной цели в области открытия лекарств [27]. Основываясь на ингибирующей активности в отношении ДПП-4, для дальнейшей разработки

целевых соединений из мощных производных хиназолина, пиримидина и аминопиперидина рассматривают три препарата: алоглиптин, алиаглиптин и трелаглиптин [28].

АЛОГЛИПТИН (ВИПИДИЯ®)

КАК ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЕ ИНКРЕТИНОВОЕ СРЕДСТВО: ВОЗМОЖНОСТИ И СЮРПРИЗЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ

Выбор алоглиптина в качестве одного из прототипов не случаен, поскольку его принадлежность к классу не-пептидомиметиков обеспечивает лучшую фармакокинетику и большую метаболическую стабильность [29]. Уникальное строение алоглиптина с четырьмя центрами связывания, в основе которого лежит 3D-структура ДПП-4, обеспечивает высокую селективность (наибольшую среди представленных в РФ: >14000 vs ДПП-8 и -9) и эффективность препарата, что позволило отнести его к третьему поколению внутри класса [30]. Гликемический контроль при терапии иДПП-4 варьирует в зависимости от отдельных молекул; при монотерапии снижение HbA_{1c} составляет от -0,5 до -1,0% [31], в среднем — на 0,74% при исходном уровне 8% [32]. Эффективность монотерапии алоглиптина в 12-месячном исследовании составила 1,3% при исходном уровне HbA_{1c} — 7,6% [33]. Более существенные эффекты алоглиптина объяснили большей селективностью к дипептидилпептидазе-4 и более высокой скоростью ее ингибирования [34]. Снижение гликемии и безопасность алоглиптина продемонстрированы независимо от исходного уровня HbA_{1c} , хотя эффективность оказалась сильнее при более высоких исходных значениях HbA_{1c} [33].

Стабильный контроль гликемии и безопасность алоглиптина подтверждены в долгосрочных исследованиях: проспективном 3-летнем J-BRAND Registry в монотерапии или сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами [35] и наблюдательном 3,5-летнем исследовании [36]. Результаты нового систематического обзора и сетевого метаанализа РКИ с помощью SUCRA-рейтинга показали, что алоглиптин (Випидия®) превосходит другие иДПП-4 в виде монотерапии и в комбинации с МЕТ в достижении целевого HbA_{1c} в общей популяции и в популяции наивных и не наивных больных СД2 [37]. В контроль гликемии вносит вклад способность алоглиптина снижать ВГ [38] и улучшать ранний ответ β -клеток [26].

Метаболические нарушения СД2 в комплексе с микро- и макрососудистыми осложнениями рассматриваются как единое кардиоренальное метаболическое заболевание [39]. Ключевым фактором риска СД2 и его прогрессирования считают дислипидемию [40]; среди механизмов этого процесса выделяя апоптоз β -клеток, вторичную инсулинорезистентность (ИР) в печени и скелетных мышцах и воспалительную реакцию в жировой ткани при их тесной связи с индексом массы тела. Алоглиптин в монотерапии, помимо его способности модулировать функцию β -клеток, снижает постпрандиальные атерогенные липиды и печеночные трансаминазы [33, 36, 41, 42]. Показана роль ДПП-4 в ИР и воспалительных процессах в жировой ткани, где преимущественно синтезируется этот адипокин, нарушая сигнализацию инсулина внутри адипоцита и способствуя развитию провоспалительной среды [26, 43].

Предоставлены доказательства потенциала алоглиптина, в отличие от других протестированных глиптинов, регулировать ИР жировой ткани [44].

Алоглиптин стремительно развивается как противо-диабетическое инкретиновое средство [33]. Так, независимо от гликемического и липидного статуса, лечение алоглиптином привело к значительной регрессии бляшек и стабилизации нектоточных лейкоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и легкой дисгликемией, что свидетельствует о потенциальной полезности раннего вмешательства с использованием иДПП-4 для этой подгруппы пациентов [45]. Исследование SPEAD-A по результатам 20 месяцев лечения алоглиптином показало его профилактическое антиатеросклеротическое действие при СД2, значительно изменив максимальную

толщину интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий [46], что коррелирует с исследованием Lv Q и соавт. (2024), продемонстрировавших большую эффективность длительной терапии эксенатидом, алоглиптином или MET в замедлении прогрессирования ТКИМ (маркера субклинического атеросклероза), чем другими сахароснижающими препаратами при сравнении с плацебо [47].

Поскольку маркирует атеросклероз повышенная жесткость артериальной стенки [48], важна способность алоглиптина улучшать этот показатель у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД2 [33, 49], а также резерв коронарного кровотока и фракцию выброса левого желудочка у пациентов с СД2 и ИБС [50]. При этом иДПП-4 продемонстрировали уникальные преимущества в регуляции артериального давления (АД) в шести механизмах (рис. 1),

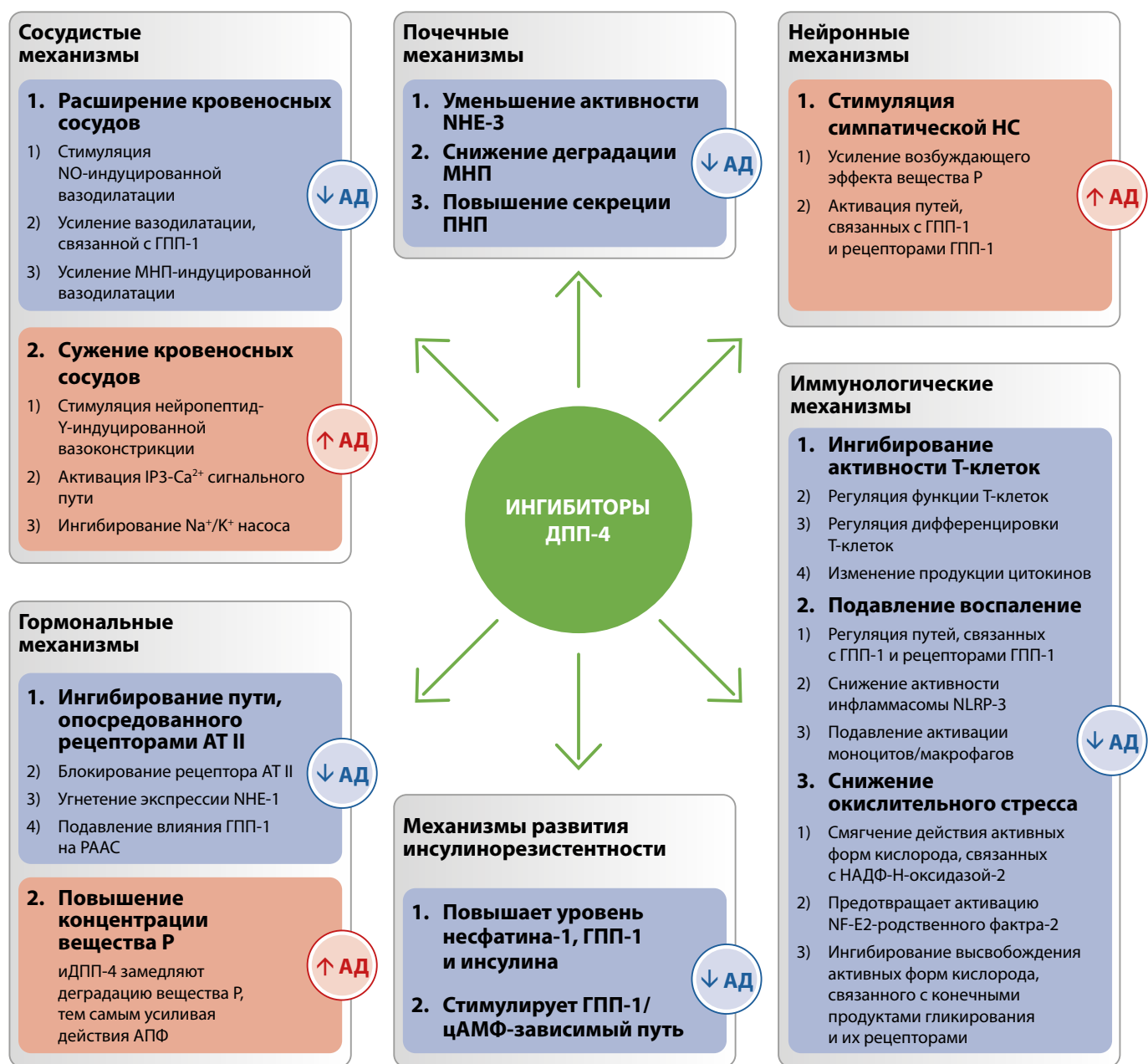


Рисунок 1. Потенциальные механизмы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в регуляции артериального давления. Адаптировано по Zhang J. и соавт. [51].

Примечания: AT II — ангиотензин II; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; МНП — мозговой натрийуритический пептид (натрийуритический пептид типа В); НАДФ-Н — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; НС — нервная система; ПНП — предсердный натрийуритический пептид; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; IP3 (inositoltrisphosphate (англ.)) — инозитолтрифосфат; NF-E2 (nuclear factor erythroid-derived 2 (англ.)) — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; NHE-1 (Sodium-hydrogen antiporter 1 (англ.)) — натрий-водородный антипортер-1; NHE-3 (Sodium-hydrogen antiporter 3 (англ.)) — натрий-водородный антипортер-3; NLRP-3 (nod-like receptor protein 3 (англ.)) — nod-подобный рецепторный белок-3; NO (nitric oxide (англ.)) — оксид азота.

включая гормональные, почечные, сосудистые, иммунной и нервной системы, ИР [51].

При использовании иДПП-4 важно учитывать их потенциальные различия в отношении более низкого риска развития ХСН, поскольку классовым эффектом является симпатическая активация, способная повысить риск сердечной недостаточности. В отличие от других глиптинов, ситаглиптин и алоглиптин выводятся в основном с мочой и подавляют активность почечного натрий-водородного обменника-3. Эти два препарата не увеличивали риск госпитализации по поводу ХСН в масштабных РКИ сердечно-сосудистых исходов [52].

Ингибиторы ДПП-4 оказывают плеiotропное воздействие за пределами гликемического контроля, задерживая старение сосудов [53]. Представлены данные о возможном антивозрастном действии алоглиптина, канаглифлозина и метформина путем активации AMPK — ключевого фермента энергетического баланса [54]. Дополнительный анализ результатов исследования ENTIRE показал, что интенсификация терапии алоглиптином позволила добиться компенсации углеводного обмена, умеренного снижения массы тела, показателей АД, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) у большинства пациентов с СД2. Наиболее частое достижение целевых значений HbA_{1c} отмечено у молодых пациентов с меньшей длительностью диабета [55], свидетельствуя в пользу более раннего назначения алоглиптина. Особое внимание спектр возможностей алоглиптина в метаболическом контроле, наряду с сердечно-сосудистой безопасностью, привлекает в терапии дебютов СД2 в уязвимой в плане кардиометаболического риска когорте постменопаузальных женщин [56].

НЕДООЦЕНЕННАЯ СВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ХРУПКОСТИ КОСТЕЙ И ВЫБОРА АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Общий регуляторный контроль гликемического и костного гомеостаза позволяет рассматривать хрупкие переломы как еще одно осложнение диабета [57], обосновывая введение термина «диабетопороз» [58]. Компоненты метаболического синдрома (МС): висцеральное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, высокие уровни триглицеридов (ТГ) и АГ, — влияют на здоровье костей посредством высвобождения адипокинов и провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани [59, 60]. При СД2 в дополнение к метаболическим нарушениям серьезное влияние на риск переломов оказывают нейропатия и гипогликемии [61], привлекая внимание к антидиабетическим препаратам [62, 63], особенно к инкретиновым, поскольку ГПП-1 и ГИП участвуют в регуляции состояния костной ткани [64].

Повышенная активность ДПП-4 может косвенно способствовать резорбции и подавлять формирование костей, увеличивая риск остеопороза [65]. Мета-анализ 28 РКИ ($n=220\,000$) выявил более низкий риск переломов среди пользователей иДПП-4 (OR 0,60, 95% CI 0,37–0,99) [66], что согласуется с анаболическим влиянием инкретиновых препаратов, арГПП-1 и иДПП-4, на кость [67]; снижение риска остеопороза было дозозависимым [68].

Алоглиптин продемонстрировал более низкий риск перелома костей по сравнению с плацебо, СМ, линаглиптином или саксаглиптином с вероятностью 76,3% [69]. Хотя переход на арГПП-1 улучшает гликемический контроль, он, по-видимому, оказывает менее благоприятное воздействие на плотность костей, чем продолжение приема иДПП4 [70]. Возможным объяснением этого феномена является сохранение костной ткани при терапии иДПП-4 с помощью как ГИП (ингибирует резорбцию костей), так и арГПП-1 (способствует формированию костей, ингибированию их резорбции и улучшению свойств костного материала) [71]. Новые эффекты иДПП-4 на метаболизм костей объясняют обратную зависимость между активностью дипептидилпептидазы-4 и минеральной плотностью костной ткани, а также повышенный риск переломов [72].

О НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

Поскольку ДПП-4 модулирует воспаление и иммунопосредованное разрушение β -клеток [73], иДПП-4 потенциально может выполнять функции иммунной регуляции при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [74]. В этом направлении обсуждаются, исследуются и апробируются патогенетически обоснованные перспективы применения иДПП-4 в качестве революционных стратегий лечения [29]. В консенсусном заявлении международной группы экспертов предложено использовать иДПП-4 в лечении латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) [75], что активно обсуждается [76]. Поскольку LADA составляет 2–12% всех взрослых пациентов, эксперты обосновывают целесообразность общего скрининга LADA при недавно диагностированном СД2, а также необходимость проведения крупных РКИ [75].

На основании повышенной активности сывороточной ДПП4 при сахарном диабете 1 типа (СД1), связанной с продолжительностью диабета [77], иДПП-4 рассматривают в качестве потенциальных терапевтических средств при СД1 в дополнение к подавлению деградации ГПП-1 и ГИП [73]. На основании экспериментальных и пилотных клинических исследований предлагают применять иДПП-4 в профилактике и лечении СД1. Показано, что добавление иДПП4 в комбинации с витамином D3 продлевает период «медового периода» до 24 месяцев [78], особенно эффективно сохраняя функцию β -клеток при аутоиммунном СД1 у взрослых с более высокими уровнями GAD [79]. Запатентована тройная комбинация иДПП-4 с ингибиторами протонной помпы и гамма-аминомасляной кислотой в качестве дополнения к инсулинотерапии, показав улучшение гликемического контроля у пациентов с СД1 при снижении дозы инсулина или даже ее отмены [80]. Разработан протокол PRE1BRAZIL предстоящего РКИ по оценке эффективности алоглиптина в задержке прогрессирования стадии 2 (предсимптомной) в стадию 3 (симптомной) СД1 [81].

Последние годы исследования фармакомикробиотики показали, что микробиота и ее метаболиты участвуют в регуляции проницаемости кишечника, а также влияют на иммунные, воспалительные реакции и метаболический гомеостаз при СД2; выявлены двунаправленные эффекты между микробиомом кишечника и рядом противодиабетических препаратов, включая иДПП-4

и MET [82]; продемонстрировано важное влияние иДПП-4 на микробиоту кишечника, раскрывая новый антигипергликемический механизм с дополнительным преимуществом [83].

Модуляция биодоступности и функции других субстратов ДПП-4, включая хемокины, повышает вероятность использования глиптинов за пределами контроля гипергликемии. Воспаление является признанным фактором прогрессирования рака и метастазирования, что делает противовоспалительный потенциал иДПП-4 ценным активом в лечении рака; в доклинических исследованиях и некоторых клинических испытаниях препараты продемонстрировали многообещающие результаты в снижении роста опухоли и повышении эффективности традиционных методов лечения рака [84, 85]. Поскольку ДПП-4 участвует в устойчивости к ряду препаратов, в том числе противораковым, обсуждается потенциальное влияние ее ингибиторов на снижение риска заболеваний печени: вирусного гепатита С, стеатогепатоза и гепатоцеллюлярной карциномы [86]. Одновременно обновленный метаанализ РКИ (n=81 737 участников с СД2) подтвердил безопасность иДПП-4 относительно повышенного риска панкреатита (Peto-OR 0,97; 95% ДИ: 0,74, 1,27) или рака pancreas [87].

Изучаются возможности иДПП-4 в снижении полиорганной токсичности химиотерапии из-за индукции воспаления, оксидативного стресса и апоптоза. Пр продемонстрирован многообещающий эффект алоглиптина

в снижении токсичности циклофосфида в отношении гепатоцеллюлярного повреждения [88, 89] и легких путем смягчения окислительного, воспалительного и фиброзного воздействия [90]. Ингибиторы ДПП-4 облегчают когнитивную дисфункцию при СД2 [91], предполагая перспективы предотвращения и прогрессирования болезни Альцгеймера с учетом контроля уровня глюкозы, улучшения нейрональной инсулинорезистентности, противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических эффектов, а также стимулирования нейрогенеза [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПП-4, фермент сериновой протеазы и адипокин CD36, участвует в многочисленных физиологических и патологических процессах (рис. 2): регулирует воспалительные и иммунные реакции, контролирует метаболизм глюкозы посредством своего протеолитического воздействия на инкретины, оказывает многоплановое воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая эндотелиальную дисфункцию и повышенную проницаемость сосудов [93]. Согласно спектру выявленных эффектов, уточняется место иДПП-4 в клинической практике: от безопасности в отношении риска панкреатита или рака pancreas до возможного использования противовоспалительного потенциала в повышении эффективности традиционных методов лечения рака и функции им-

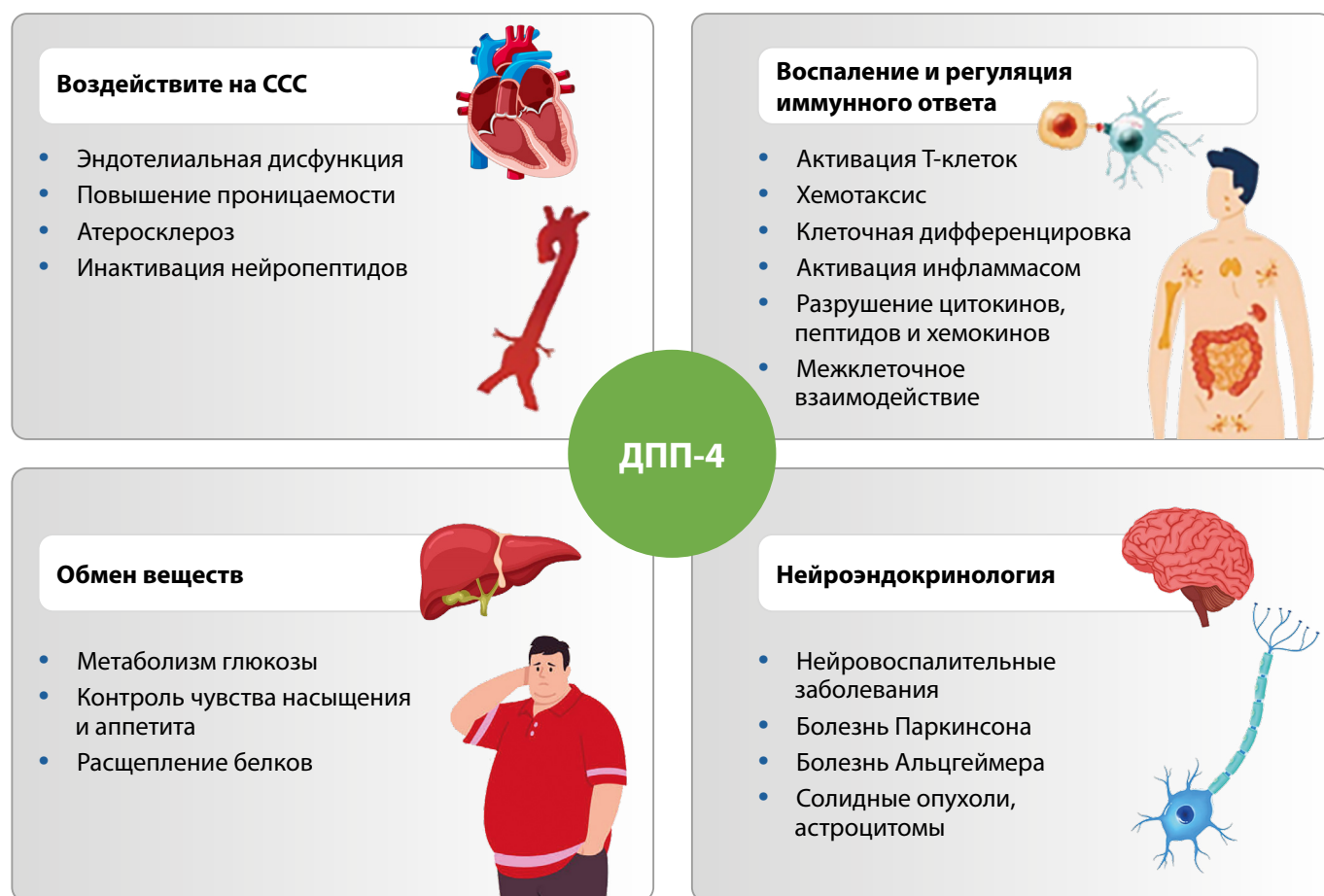


Рисунок 2. Участие дипептидилпептидазы-4 в многочисленных физиологических и патологических процессах. Адаптировано по Ngetich E. и соавт. [93].

Примечание: ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; ССС — сердечно-сосудистая система.

мунной регуляции при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях.

Современные тенденции комбинированной антидиабетической терапии с использованием плейотропных эффектов препаратов группы смещают внимание от доказанной в РКИ сердечно-сосудистой безопасности к более низкому риску MACE по сравнению с СМ и аналогичным метформину. Уточняется сердечно-сосудистая и нефрологическая безопасность иДПП-4 в контексте комбинированной терапии: рассматривается роль метформина в качестве сердечно-сосудистого модератора иДПП-4 и улучшение сердечно-сосудистого прогноза при их комбинации с инсулинотерапией.

Изучаются возможности и направления их безопасно использования с учетом новых биологических эффектов. Участие ДПП-4 в нейровоспалительных и нейродегенеративных расстройствах предполагает возможность положительных эффектов ингибиторов этого фермента в терапии болезнью Альцгеймера и Паркинсона [93]. Анализируется недооцененная связь СД2 с хрупкостью костей и особенности анаболического влияния иДПП-4 на костную ткань, а также их потенциальная клиническая значимость с учетом выявленных новых биологических эффектов.

Представлен алоглиптин (Випидия®) как противодиабетическое инкретиновое средство с его возможностями в метаболическом контроле. Эффективность в достижении целевых уровней HbA_{1c} в сочетании со снижением

ВГ, улучшение раннего ответа β-клеток с влиянием на их дисбаланс с α-клетками, а также коррекции ИР жировой ткани и снижение постпрандиальных атерогенных липидов, свидетельствуя в пользу более раннего назначения препарата. Представлены данные о возможном антивозрастном действии алоглиптина: через путь АМФ-активируемой протеинкиназы, ключевой фермент энергетического баланса, снижение жесткости артериальной стенки; при длительном лечении замедление прогрессирования ТКИМ сонных артерий.

Соответственно, расширяющийся спектр эффектов ингибиторов ДПП-4 определяет дальнейшую разработку целевых соединений этого класса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о спонсорстве. Статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ».

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов в написание статьи. Руткина Л.А. — концепция, анализ литературных данных, написание статьи; Руткин 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

- Scirica BM, Im K, Murphy SA, et al. Re-adjudication of the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) with study-level meta-analysis of hospitalization for heart failure from cardiovascular outcomes trials with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2022;45:794–801. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23844>
- 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>
- Crowley MJ, Gokhale M, Pate V, et al. Impact of metformin use on the cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An analysis of Medicare claims data from 2007 to 2015. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):854–865. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13589>
- 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>
- Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, et al. Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1787–1789. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1528>
- Her AY, Choi BG, Rha SW, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)-National Institutes of Health (NIH) investigators. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas on the top of metformin in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2024;14(1):38–50. doi: <https://doi.org/10.21037/cdt-23-349>
- Koufakis T, Papanas N, Zebekakis P, Kotsa K. Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(10):1189–1192. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1942843>
- Scheen AJ. Diabetes: Metformin - a cardiovascular moderator of DPP4 inhibitors? *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(1):8–9. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.154>
- Baksh S, Wen J, Mansour O, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor cardiovascular safety in patients with type 2 diabetes, with cardiovascular and renal disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):16637. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95687-z>
- Kwon CS, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):78. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2860-0>
- Tan WY, Hsu W, Lee ML, Tan NC. Predictors of HbA1c treatment response to add-on medication following metformin monotherapy: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):20891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47896-x>
- Hsu WC, Lin CS, Chen JF, Chang CM. The Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2022;11(9):2653. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092653>
- Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia.* 2023;66(10):1832–1845. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05988-3>
- Krook A, Mulder H. Incretins: turning the venom into the antidote. *Diabetologia.* 2023;66(10):1762–1764. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05987-4>
- Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:389. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
- Бондарь И.А., Гражданкина Д.В., Краснопецева И.П. Вариативность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Лечащий Врач*. — 2024. — Т. 12. — №27. — С. 39–45. [Bondar IA, Grazhdankina DV, Krasnopevtseva IP. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach.* 2024;12(27):39–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>
- Nicotera R, Casarella A, Longhitano E, et al. Antiproteinuric effect of DPP-IV inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2020;159:105019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105019>

18. Lyu YS, Oh S, Kim JH, Kim SY, Jeong MH. Comparison of SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):185. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01914-4>
19. Xie Y, Bowe B, Xian H, et al. 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)
20. Enzan N, Matsushima S, Kaku H, et al. Beneficial Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *JACC Asia*. 2023;3(1):93-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.09.015>
21. 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>
22. Yen FS, Chiang JH, Hwu CM, et al. All-cause mortality of insulin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in persons with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0330-7>
23. Choi Y, Ko SH, Chang K, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on the progression of coronary artery disease evaluated by computed tomography in patients receiving insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2023;15(11):944-954. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407>
24. 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>
25. Lin WQ, Cai ZJ, Chen T, et al. Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;13;12:684960. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684960>
26. Yin R, Xu Y, Wang X, et al. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules*. 2022;27(10):3055. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>
27. Kumar S, Mittal A, Mittal A. A review upon medicinal perspective and designing rationale of DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2021;46:116354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116354>
28. Bazar L, Emami L, Rezaei Z, et al. Design, synthesis, biological evaluation and computational studies of 4-Aminopiperidine-3, 4-dihydroquinazoline-2-uracil derivatives as promising antidiabetic agents. *Sci Rep*. 2024;14(1):26538. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77481-9>
29. 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>
30. Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Sixteen-years of clinically relevant dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for treatment of type-2 diabetes: a perspective. *Curr Med Chem*. 2014;21(35):4013-45. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140915143309>
31. 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>
32. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine*. 2014;46(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0090-0>
33. Takamiya Y, Kobayashi K, Kudo T et al. Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):423-430. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4224>
34. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem*. 2007;50(10):2297-300. doi: <https://doi.org/10.1021/jm070104l>
35. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001787. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001787>
36. 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>
37. Петунина Н.А., Эльмурзаева Э.А., Хачатуров М.В. Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ // *Эффективная фармакотерапия*. — 2024. — Т. 20. — №13. — С. 38–49. [Petunina NA, Elmurzaeva EA, Khachaturov MV. Comparison of the effectiveness of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in achieving the target level of glycated hemoglobin: a systematic review and network meta-analysis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(13):38–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-13-38-49>
38. Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, et al. A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(11):3096-3109. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z>
39. Nodari S, Fioretti F, Barilla F. Redefining diabetes mellitus treatments according to different mechanisms beyond hypoglycaemic effect. *Heart Fail Rev*. 2023;28(3):607-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10203-9>
40. Lu S, Wang Q, Lu H, et al. Lipids as potential mediators linking body mass index to diabetes: evidence from a mediation analysis based on the NAGALA cohort. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01594-5>
41. Kutoh E, Kaneoka N, Hirate M. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with potential anti-atherogenic properties. *Endocr Res*. 2015;40(2):88-96. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.952743>
42. Nishida Y, Takahashi Y, Tezuka K, et al. Comparative effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on laboratory parameters in patients with diabetes mellitus. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00407-4>
43. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicine*. 2022;10(9):2306. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine10092306>
44. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, et al. Alogliptin: a DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(7):947-959. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03506-3>
45. Okada K, Kikuchi S, Kuji S, et al. Impact of early intervention with alogliptin on coronary plaque regression and stabilization in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 2022;360:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.09.005>
46. Duan L, Rao X, Xia C, et al. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0558-y>
47. Lv Q, Yang Y, Lv Y, et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1403606. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1403606>
48. Wakasugi S, Mita T, Katakami N, et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01194-2>
49. Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens*. 2019;32(7):695-702. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz065>
50. Kato S, Fukui K, Kirigaya H, et al. Inhibition of DPP-4 by alogliptin improves coronary flow reserve and left ventricular systolic function evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2016;223:770-775. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.306>
51. Zhang J, Chen Q, Zhong J, et al. DPP-4 Inhibitors as Potential Candidates for Antihypertensive Therapy: Improving Vascular Inflammation and Assisting the Action of Traditional Antihypertensive Drugs. *Front Immunol*. 2019;10:1050. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01050>

52. Sano M. Mechanism by which dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure and possible differences in heart failure risk. *J Cardiol*. 2019;73(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.07.004>
53. Cao F, Wu K, Zhu YZ, Bao ZW. Roles and Mechanisms of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Vascular Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:731273. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.731273>
54. Thanapairoje K, Junsirirakhoon S, Wichaiyo S, et al. Anti-ageing effects of FDA-approved medicines: a focused review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023;34(3):277-289. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0242>
55. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 49-60. [Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(2):49-60. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>
56. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV, Iskhakova IS. Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2024;16(1):135-147. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-394>
57. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:85. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0278-1>
58. Yousefzadeh N, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Diabetoporosis: Role of nitric oxide. *EXCLI J*. 2021;20:764-780. doi: <https://doi.org/10.17179/excli2021-3541>
59. Martiniakova M, Mondockova V, Kovacova V, et al. Interrelationships among metabolic syndrome, bone-derived cytokines, and the most common metabolic syndrome-related diseases negatively affecting bone quality. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):217. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01440-7>
60. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13662. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222413662>
61. Sheu A, White CP, Center JR. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. *Diabetologia*. 2024;67(8):1493-1506. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06172-x>
62. Rhee EJ. Extra-Glycemic Effects of Anti-Diabetic Medications: Two Birds with One Stone? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(3):415-429. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.304>
63. Wikarek A, Grabarczyk M, Klimek K, et al. Effect of Drugs Used in Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes on Bone Density and Risk of Bone Fractures. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):393. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60030393>
64. Zaki MK, Abed MN, Alassaf FA. Antidiabetic Agents and Bone Quality: A Focus on Glycation End Products and Incretin Pathway Modulations. *J Bone Metab*. 2024;31(3):169-181. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2024.31.3.169>
65. Yang Q, Fu B, Luo D, et al. The Multiple Biological Functions of Dipeptidyl Peptidase-4 in Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:856954. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.856954>
66. Prasad TN, Arjunan D, Pal R, Bhadada SK. Diabetes and Osteoporosis. *Indian J Orthop*. 2023;57(Suppl 1):209-217. doi: <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01049-4>
67. Viggers R, Rasmussen NH, Vestergaard P. Effects of Incretin Therapy on Skeletal Health in Type 2 Diabetes-A Systematic Review. *JBM R Plus*. 2023;7(11):e10817. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10817>
68. Chang CH, Lu CH, Chung CH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuates osteoporosis in patients with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2022;85(7):747-753. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000743>
69. Yang J, Huang C, Wu S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(12):e0187537. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187537>
70. Huang CF, Mao TY, Hwang SJ. The Effects of Switching from Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors to Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Diabetic Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:31-36. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S389964>
71. Hansen MSS, Tencerova M, Frølich J, et al. Effects of gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on Bone Cell Metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):25-37. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12850>
72. 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>
73. Gurgel Penaforte-Saboia J, Couri CEB, Vasconcelos Albuquerque N, et al. Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Delaying the Progression of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:565-573. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S294742>
74. Shao S, Xu Q, Yu X, et al. 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>
75. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
76. 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>
77. Osawa S, Kawamori D, Katakami N, et al. Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;113:135-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.12.022>
78. Pinheiro MM, Pinheiro FMM. Type 1 diabetes prevention and treatment: Time to think outside the box. *J Diabetes*. 2023;15(12):1107-1108. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13502>
79. Yan X, Li X, Liu B, et al. Combination therapy with saxagliptin and vitamin D for the preservation of β -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01369-9>
80. Rabinovitch A, Koshelev D, Lagunas-Rangel FA, et al. Efficacy of combination therapy with GABA, a DPP-4i and a PPI as an adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1171886. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1171886>
81. Penaforte-Saboia JG, Couri CEB, Albuquerque NV, et al. PRE1BRAZIL Protocol: A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin in Delaying the Progression of Stage 2 Type 1 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:857-864. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S437635>
82. Jia L, Huang S, Sun B, et al. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1149256. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256>
83. Liao X, Song L, Zeng B, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis. *EBioMedicine*. 2019;44:665-674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.057>
84. Busek P, Duke-Cohan JS, Sedo A. Does DPP-IV Inhibition Offer New Avenues for Therapeutic Intervention in Malignant Disease? *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2072. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14092072>
85. Buczyńska A, Kościuszko M, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Exploring the clinical utility of DPP-IV and SGLT2 inhibitors in papillary thyroid cancer: a literature review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1323083. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1323083>
86. Sharma A, Virmani T, Sharma A, et al. Potential Effect of DPP-4 Inhibitors Towards Hepatic Diseases and Associated Glucose Intolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1845-1864. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S369712>
87. Tüersun A, Hou G, Cheng G. Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Receiving Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2024;46(8):650-656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.06.015>

88. Salama RM, Mohamed AM, Hamed NS, et al. Alogliptin: a novel approach against cyclophosphamide-induced hepatic injury via modulating SIRT1/FoxO1 pathway. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.1093/toxres/taaa059>
89. Salama RM, Nasr MM, Abdelhakeem JI, et al. Alogliptin attenuates cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: a novel therapeutic approach through modulating MAP3K/JNK/SMAD3 signaling cascade. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(3):1254-1263. doi: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1814319>
90. Alsemeh AE, Abdullah DM. Protective effect of alogliptin against cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats: Impact on PI3K/Akt/FoxO1 pathway and downstream inflammatory cascades. *Cell Tissue Res*. 2022;388(2):417-438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03593-1>
91. Meng J, Yan R, Zhang C, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):219. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01985-y>
92. Jiang X, Li J, Yao X, et al. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1361651. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>
93. Ngetich E, Lapolla P, Chandrashekar A, et al. The role of dipeptidyl peptidase-IV in abdominal aortic aneurysm pathogenesis: A systematic review. *Vasc Med*. 2022;27(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.1177/1358863X211034574>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Руюткина 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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Спектр эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4: внутри и за пределами гликемического контроля (часть 2) // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 451-459. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13343>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Spectrum of effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: within and beyond glycemic control (part 2). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):451-459. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13343>