

# Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы)

Э.А. Ортенберг✉, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>, [edort72@gmail.com](mailto:edort72@gmail.com)

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, [suplotova@mail.ru](mailto:suplotova@mail.ru)

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

## Резюме

Целью данного обзора литературы является необходимость суммировать актуальные оценки влияния использования ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в алгоритмах традиционной (сахарный диабет) и альтернативной нозологий, в частности при лечении онкологической и неврологической патологий и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Проанализированы наиболее масштабные публикации 2018–2021 гг., посвященные изучаемым проблемам, поиск которых проводился по ключевым словам в информационной базе Pubmed ([ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)). Значимыми факторами, способствующими широкому распространению иДПП-4 в клинической практике, является фармакокинетически ясный механизм их действия, эффективность, возможность перорального использования, удачный фармакокинетический профиль, низкая токсичность, в частности, низкий риск развития гипогликемии. Также рассмотрены данные о механизмах ренопротективного действия и различные взгляды на наличие кардиопротекции. В статье обсуждаются биохимические предпосылки возможной эффективности иДПП-4 в качестве блокаторов развития гипериммунной реакции, обуславливающей, в частности, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. При этом детально сопоставляются результаты исследований различного дизайна, свидетельствующие как в пользу применения иДПП-4 у пациентов с COVID-19, так и не отметившие его целесообразности. В заключении указано на то, что благодаря значимой биохимической роли ДПП-4 представляется важным продолжать активное использование его ингибитора при сахарном диабете и расширять способ его применения при других нозологиях, включая COVID-19.

**Ключевые слова:** ингибиторы ДПП-4, колоректальный рак, сахарный диабет, COVID-19, болезнь Альцгеймера

**Для цитирования:** Ортенберг Э.А., Суплотова Л.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2022;16(10):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-40-45>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4: obvious and probable (literature review)

Eduard A. Ortenberg✉, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>, [edort72@gmail.com](mailto:edort72@gmail.com)

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, [suplotova@mail.ru](mailto:suplotova@mail.ru)

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

## Abstract

The purpose of the presented literature review was an attempt to sum up current estimates of the effect of the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) in the algorithms of both traditional (diabetes mellitus) and a number of alternative nosologies, in particular, oncological and neurological pathology, as well as a new coronavirus infection (COVID-19). To do this, the most large-scale (as a rule) publications of 2018–2021 devoted to the problems under consideration were analyzed. The search was carried out by keywords in the Pubmed information base ([ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)). Factors contributing to the widespread use of IDP-4 in clinical practice are both pharmacologically clear mechanism of action and efficacy, as well as the possibility of oral use, a successful pharmacokinetic profile, low toxicity, in particular, a low risk of hypoglycemia. Newly obtained data on the mechanisms of mechanisms are discussed. Renoprotective action, the presence of cardioprotection is debated. The biochemical prerequisites for the possible effectiveness of iDPP-4 as blockers of the development of a hyperimmune reaction that causes, in particular, the severe course of the new coronavirus infection are discussed. At the same time, the results of studies of various designs are categorically compared, indicating both in favor of the use of iDPP-4 in patients with COVID-19, and not noticing its expediency. It is concluded that, given the large-scale biochemical role of DPP-4, it is important both to continue the active use of its inhibitors in diabetes mellitus, and to expand attempts to use them in a number of other nosologies, including COVID-19.

**Keywords:** DPP-4 inhibitors, colorectal cancer, diabetes mellitus, COVID-19, Alzheimer's disease

**For citation:** Ortenberg E.A., Suplotova L.A. Inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4: obvious and probable (literature review). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-40-45>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Открытие роли кишечных инкретинов в регуляции углеводного обмена привело к быстрой разработке линейки инкретиновых антидиабетических препаратов, представленных двумя группами: агонистами рецепторов эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторами деградации пептида (идПП-4), осуществляемой в организме ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

### идПП-4 – ОЧЕВИДНОЕ

Инкретиновые антидиабетические препараты являются ценным дополнением к метформину при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) – они включены в современные алгоритмы лечения заболевания, что нашло отражение в актуальных консенсусных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD) [1].

В небольшом обзоре, посвященном 25-летию использования идПП-4, отмечены следующие преимущества препаратов, которые способствовали их широкому распространению: фармакологически ясный механизм действия и эффективность, относительная простота синтеза (маленькая молекула), возможность перорального использования, удачный фармакокинетический профиль, низкая токсичность, в частности, низкий риск развития гипогликемии [2]. Общие свойства, принципы применения, а также индивидуальные характеристики идПП-4, используемых в мировой практике для лечения сахарного диабета, подробно изложены в недавно опубликованном фундаментальном обзоре А.В. Сидорова [3] и дают цельное представление по вышеперечисленным позициям. Ценные наблюдения, характеризующие отдельные аспекты действия этой группы препаратов как при СД 2-го типа, так и в других ситуациях, можно обнаружить и в ряде других работ последнего времени. Например, получили дальнейшее подтверждение данные о непосредственном влиянии идПП-4 на функции альфа- и бета-клеток островков Лангерганса (блокирующий и стимулирующий), причем более выраженном у жителей восточных регионов мира по сравнению с европеоидной группой, что, по мнению авторов, открывает путь для прецизионной медицины в этом направлении [4].

В недавно опубликованном обзоре D. Kawanami et al. [5] обобщены данные о выраженности и механизмах ренопротективного эффекта идПП-4, связанного или не связанного (возможно, реализуемого за счет хемокина SDF-1 – фактора стромальных клеток-1, экспрессия которого широко представлена в различных тканях и клетках) с их влиянием на арГПП-1, но суммарно выражающегося в снижении воспаления, оксидативного стресса и фиброза и не зависящего от сахароснижающего эффекта. В частности, в очередном недавнем исследовании этого направления четкое ренопротективное действие подтверждено для ситаглиптина [6].

Стоит отметить, что эффекты SDF-1, разрушение которого, как и арГПП-1, идПП-4 предотвращают, по некоторым данным [7, 8], рассцениваются как причина отсутствия

у них кардиопротективного действия (в отличие от арГПП-1, например, лираглутида) и даже наличия кардиотоксичности (в т. ч. за счет наличия у всего класса симпатомиметического эффекта), которая в случае ситаглиптина и алоглиптина, экскретируемых в основном с мочой, нивелируется их способностью блокировать почечный глюкозо-натриевый транспортер 3 [9].

### идПП-4 – ВЕРОЯТНОЕ

Были опубликованы клинические данные ретроспективного обсервационного исследования о способности идПП-4 существенно замедлять прогрессирование легочного и колоректального рака на фоне СД 2-го типа и продлевать жизнь пациентов, особенно в комбинации с метформинном [10, 11], что, разумеется, нуждается в дальнейшем подтверждении в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В недавнем обзоре E. Kavakita et al. [12], посвященном влиянию «инкретиновых» препаратов на биологию канцерогенеза, приведены многочисленные данные о гетерогенности таких влияний в зависимости от локализации и типа неопластического процесса. В качестве конкретного примера можно привести работу C. Shah et al. [13], где на основании анализа баз данных крупных страховых компаний США продемонстрировано, что у пациентов с СД 2-го типа, получавших идПП-4, в когортах с наличием рака грудной и поджелудочной желез обнаруживается тенденция к ухудшению общей выживаемости (HR 1,07, 95% CI 0,93–1,25), наряду с достоверным улучшением последней в когорте с наличием рака простаты (HR 0,77, 95% CI 0,64–0,93,  $p = 0,005$ ).

Особое внимание уделяется возможному потенциалу идПП-4 в терапии болезни Альцгеймера за счет выявленного тормозящего эффекта как на экстрацеллюлярное накопление  $\beta$ -амилоида, так и на интрацеллюлярные изменения, связанные с накоплением гиперфосфорилированного тау-протеина, а также противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, упомянутых выше, причем наиболее значимым эффектом является низкая токсичность этого класса препаратов [14].

### идПП-4 и COVID-19 – БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Особый интерес сегодня представляют проблемы использования различных групп антидиабетических средств, включая идПП-4, на фоне коронавирусной пандемии COVID-19 (С-19), поскольку показано, что больные диабетом наиболее уязвимы в этой ситуации, а сам СД 2-го типа является 2-й по частоте (после гипертонии) коморбидной патологией при новой коронавирусной инфекции [15].

Например, британское когортное исследование практически всей популяции больных диабетом 1-го и 2-го типов (98% пациентов, наблюдаемых врачами общей практики) выявило, что еженедельная летальность в этой когорте за 19 нед. 2020 г. в условиях пандемии превышала соответствующие показатели за предыдущие 3 года наблюдения на 50,9 и 64,3%, ассоциируясь с карди-

оваскулярными, почечными осложнениями, повышенным индексом массы тела, неконтролируемой гликемией [16]. В другом британском исследовании приведены более впечатляющие цифры: риск госпитального летального исхода при С-19 у больных СД 1-го типа, в сравнении с пациентами без диабета, составлял 3,51 (95% CI 3,16–3,90), у больных СД 2-го типа – 2,03 (1,97–2,09), т. е. возрастал в 3,5 и 2 раза соответственно [17]. Аналогичные данные о том, что наличие сопутствующего диабета примерно в 2 раза повышает риск тяжелого или даже критического течения С-19 и почти в 3 раза – внутрибольничную летальность, приводят авторы систематического обзора и метаанализа, включающего 83 исследования и почти 79000 пациентов (Италия, Великобритания, Китай) [18].

Тяжелое течение С-19 ассоциируется с дисрегуляцией воспалительных процессов (гипериммунное воспаление – «цитокиновый шторм»), одним из частых итогов которого является острое повреждение легких с повреждением периаальвеолярных тканей и нарушениями системного кровообращения [19]. Попытки оценки терапевтических возможностей иДПП-4 в этой ситуации, в частности, с учетом изученного влияния на иммунные и воспалительные процессы [20], представляются вполне обоснованными, тем более, что роль воспаления в течении и развитии осложнений самого СД 2-го типа, особенно за счет провоспалительного действия жировой ткани, активно обсуждается в последнее десятилетие [21].

Следует отметить, что авторы детального обзора [22], посвященного оценке противовоспалительного эффекта по уровню СРБ, ферритина, ИЛ-6 у метформина, глитазонов, иДПП-4, аргПП-1, ингибиторов глюкозонариевых транспортеров-2 обнаружили этот эффект различной степени выраженности практически у всех исследованных групп пациентов, предположив, что он может быть не их имманентным свойством, а следствием гипогликемизирующего действия препаратов, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Для иДПП-4 противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты как имманентное свойство представляется наиболее вероятным [23], поскольку сам ДПП-4 представляет собой гликопротеин, первоначально известный также как поверхностный маркер CD26, широко распространенный в организме, в т. ч. в растворимой форме, и участвующий в сложной и нередко разнонаправленной регуляции функций Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, дендритных клеток, макрофагов, продукции хемокинов и цитокинов, в частности, ИЛ-6, играющего существенную роль в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с С-19, хотя попытки использования иДПП-4 при различных аутоиммунных поражениях в эксперименте и клинике (аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит, болезнь Крона, буллезный пемфигоид и др.) приводили к неоднозначным результатам [24, 25].

Применительно к ситуации, связанной с С-19, представляется существенным, что экспрессия и энзиматическая активность ДПП-4 (трансмембранной сериновой протеазы) локализуется на апикальной поверхности эндотелиальных, эпителиальных клеток и активированных лимфоцитов

с наибольшей выраженностью в легких, почках, печени и в тонком кишечнике [26]. Более того, этот фермент наряду с рецепторами к ангиотензину рассматривается как мишень действия коронавирусов, позволяющая последним инкорпорироваться в упомянутые клетки макроорганизма [27], поскольку достаточно давно доказано, что ДПП-4 является функциональным рецептором для спайкового гликопротеина коронавируса MERS-CoV, вызывающего ближневосточный респираторный синдром и филогенетически близкого к С-19 [28], что говорит в пользу потенциальной позитивной роли блокады этого энзима.

## иДПП-4 и COVID-19 – КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Несмотря на доказательность вышеуказанной информации, следует признать, что практическая оценка роли иДПП-4 при С-19 остается неоднозначной.

В сравнительно небольшом ретроспективном обсервационном исследовании дизайна случай/контроль, где участвовало 338 пациентов больниц Северной Италии, сформированных в 2 группы, примерно равных по полу, возрасту, коморбидности, используемой терапии, были изучены результаты лечения СД 2-го типа в период госпитализации по поводу С-19 комбинацией ситаглиптина и инсулина либо только инсулином (контроль) [29]. Первичной конечной точкой был уровень летальности и сроки выписки, вторичными были перевод в ОРИТ, необходимость механической вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации. В группе ситаглиптина, в сравнении с контролем, летальность была достоверно ниже (18% против 37%,  $p < 0,001$ ), к 30 дню было выписано 71 и 59% пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Оценка вторичных конечных точек также оказалась в пользу группы ситаглиптина, равно как и уровня СРБ (снижение), и числа лимфоцитов (повышение). Следует отметить, что сами авторы отмечают возможную позитивную роль лучшего контроля гликемии, наблюдавшегося в основной группе, что отмечено выше.

Вместе с тем позитивная роль ситаглиптина при С-19 отмечена и при отсутствии диабета в интервенционном исследовании на 49 пациентах с достоверным, в сравнении с контролем, улучшением рентгенологической картины, биохимических показателей и клинических исходов [30]. Имеются также попытки использовать в терапевтических целях в этой ситуации молекулу ситаглиптина в виде наноконъюгата с глатирамера ацетатом [31] либо мелиттином [32] для повышения его эффективности.

В масштабном исследовании Y. Noh et al. (Республика Корея) было проведено сравнение клинического течения верифицированного С-19 у пациентов с СД 2-го типа, получавших в течение 6 мес. до возникновения коронавируса иДПП-4 (586 пациентов) либо любые другие препараты 2–3 ряда, включая их комбинации с метформином (133 пациента). Монотерапия метформином была одним из критериев исключения. Первичной конечной точкой являлась летальность от всех причин, комбинированной вторичной – госпитализация в ОРИТ и использование различных вариантов дополнительной оксигена-

ции (механическая, экстракорпоральная мембранная) в связи с тяжелым течением. Исходы регистрировали на протяжении 120 дней. В группе ИДПП-4 как уровень летальности, так и тяжесть течения были достоверно ниже, чем в контроле ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,008$  соответственно), однако авторы ограничились утверждением, что использование ИДПП-4 не ухудшило исход заболевания [33].

Y. Yang et al., авторы метаанализа 4 исследований (1933 пациента с С-19 и СД 2-го типа), также пришли к выводу о позитивной роли ИДПП-4 в этой ситуации с существенным снижением летальности ( $OR = 0,58$ ; 95% CI 0,34–0,99) [34]. Аналогичны этим заключениям и результаты метаанализа, основанного на данных 9 систематических обзоров и метаанализов (4477 пациентов, у 31% которых применяли ИДПП-4), которые свидетельствуют о целесообразности приема ИДПП-4: на их фоне летальность была достоверно ниже ( $RR\ 0,76$  [0,60–0,97],  $p = 0,030$ ). При этом одновременное использование метформина, ингибиторов АПФ, зартанов снижало выраженность позитивного действия ИДПП-4 [35].

Авторы масштабного когортного исследования [36] (7676 пациентов в каждой группе), сравнившие риск возникновения С-19 у лиц, лечившихся ИДПП-4 (глиптинами) либо блокаторами глюкозо-натриевых транспортеров 2-го типа (глифлозинами), существенной разницы в частоте возникновения вирусной инфекции не обнаружили (24,7 и 19,7 случаев соответственно на 1000 человеко-лет ( $HR = 0,92$ ; 95% CI 0,66–1,29), т. е. какой-либо существенный протективный эффект ИДПП-4 отсутствовал.

В обсервационном исследовании R. Dalan et al. (Сингапур) состояние пациентов с ПЦР-подтвержденным С-19 и СД 2-го типа (76 человек, примерно, 10% от исследованной когорты) оценивалось по тяжести гипоксии (необходимость дополнительной оксигенации), необходимости госпитализации в ОРИТ, механической вентиляции, частоте летальных исходов [37]. Использование ИДПП-4 ассоциировалось с существенно более высоким риском попадания в ОРИТ ( $RR = 4,07$ ; 95% CI 1,42–11,66), что, по мнению авторов, связано с их способностью подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, снижая иммунный ответ.

В то же время в большинстве работ существенного влияния ИДПП-4 на течение и исходы лечения С-19, как в сторону улучшения, так и в сторону ухудшения, не выявлено [38, 39]. В частности, авторы метаанализа, включавшего 10 обсервационных исследований (участвовало более 6000 пациентов из Европы и Азии с С-19 и СД 2-го типа, из которых более 1000 получали ИДПП-4), отметили противоречивость оценки роли препарата в исходах лечения и суммарно выявили нейтральный конечный эффект [40]. В исследовании сравнительно небольшого объема (случай/контроль, Италия) различий в исходах лечения у пациентов с СД и С-19 при использовании ИДПП-4 и в отсутствии такового обнаружено не было [41], аналогичные результаты были получены в Нидерландах на небольшой когорте (26 госпитализированных пациентов) [42].

В когортном обсервационном многоцентровом исследовании, проведенном в Испании (2666 пациентов с СД 2-го типа и С-19, отобранных по данным регистра терапевтиче-

ского общества) была проведена сравнительная оценка влияния использованных групп антидиабетических средств (метформин, инсулин, ИДПП-4, глифлозины) и их комбинаций на летальность, частоту госпитализации в ОРИТ, перевода на механическую вентиляцию, длительность госпитализации. По всем этим параметрам достоверных различий между группами обнаружено не было [43]. Близкие оценки представлены и китайскими исследователями [44] на не менее репрезентативном материале (2563 пациента).

Гетерогенность результатов обсервационных исследований по этой проблеме и разноплановость заключений отмечены и в работе A. Scheen [45], где справедливо подчеркивается, что блокада ДПП-4, обладающего множественными эффектами, теоретически может вести как к позитивным, так и негативным последствиям, однако с практической точки зрения пока нет оснований считать ИДПП-4 эффективным корректором течения С-19 на фоне СД, но в то же время и к ухудшению состояния таких пациентов препарат не приведет, и его элиминация из арсенала лечения даже у пациентов в критическом состоянии нецелесообразна. Это согласуется с заключениями обзора B. Sun et al. [46], которые, отдавая должное инсулину как ключевому препарату для борьбы с гипергликемией у пациентов с СД 2-го типа и С-19 в критическом состоянии, подчеркивают наличие риска использования в этой ситуации метформина, глитазонов, глифлозинов (в т. ч. с учетом стимулирующего влияния двух последних групп на экспрессию АТ-2 рецепторов – «входных ворот» для С-19), но не ИДПП-4.

Аналогичной позиции придерживаются и S.R. Bornstein et al., авторы международных консенсусных рекомендаций [47] по лечению диабета при С-19. В разделе оценки антидиабетических средств они подчеркивают относительную безопасность ИДПП-4 в сравнении с метформином (риск дегидратации, лактацидоза, поражения почек), глифлозинами (примерно те же проблемы, его рекомендуется избегать при поражениях органов дыхания) и арГПП-1 (риск дегидратации). При этом инсулинотерапия (по показаниям) должна продолжаться при тщательном мониторинговании уровня гликемии.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, накапливается все больше фактов о широком терапевтическом потенциале ИДПП-4, который ждет своего подтверждения либо опровержения в рамках принципов доказательной медицины. Что касается его позитивной роли при С-19, то, учитывая комплексное использование гипогликемизирующих средств, однозначное заключение сделать затруднительно, однако безопасность препарата в этой ситуации отмечается в большинстве работ. Данные о роли ситаглиптина, судя по приведенным работам, выглядят наиболее оптимистично. Во всяком случае следует подчеркнуть, что эффективная сахароснижающая терапия (обычно включающая ИДПП-4) уменьшает летальность самым существенным образом [48].



Поступила / Received 22.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022  
Принята в печать / Accepted 15.02.2022



## Список литературы / References

- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
- Carr R.D., Solomon A. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 as therapeutic agents for individuals with type 2 diabetes: a 25-year journey. *Diabet Med*. 2020;37(8):1230–1233. <https://doi.org/10.1111/dme.14325>.
- Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(25):24–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.  
Sidorov A.V. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.
- Ahrén B. Glucose-lowering action through targeting islet dysfunction in type 2 diabetes: Focus on dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1128–1135. <https://doi.org/10.1111/jdi.13564>.
- Kawanami D., Takashi Y., Takahashi H., Motonaga R., Tanabe M. Renoprotective Effects of DPP-4 Inhibitors. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):246. <https://doi.org/10.3390/antiox10020246>.
- Narimani R., Kachuei A., Rezvanian H., Feizi A., Poorpoone M. Effect of sitagliptin on proteinuria in patients with type 2 diabetes – A renoprotective effect of sitagliptin. *Res Med Sci*. 2021;26:35. [https://doi.org/10.4103/jrmsJRMS\\_78\\_20](https://doi.org/10.4103/jrmsJRMS_78_20).
- Avogaro A., Fadini G.P. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1686–1695. <https://doi.org/10.1111/bcp.13611>.
- Packer M. Worsening Heart Failure During the Use of DPP-4 Inhibitors: Pathophysiological Mechanisms, Clinical Risks, and Potential Influence of Concomitant Antidiabetic Medications. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.12.016>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.07.004>.
- Ali A., Fuentes A., Skelton IV W.P., Wang Yu., McGorray S., Shah C. et al. A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers. *Mol Clin Oncol*. 2019;10(1):118–124. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1766>.
- Bishnoi R., Hong Y.-R., Shah C., Ali A., Skelton 4<sup>th</sup> W.P., Huo J. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: A Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study. *Cancer Med*. 2019;8(8):3918–3927. <https://doi.org/10.1002/cam4.2278>.
- Kawakita E., Koya D., Kanasaki K. CD26/DPP-4: Type 2 Diabetes Drug Target with Potential Influence on Cancer Biology. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2191. <https://doi.org/10.3390/cancers13092191>.
- Shah C., Hong Y.-R., Bishnoi R., Ali A., Skelton 4<sup>th</sup> W.P., Dang L.H. et al. Impact of DPP4 Inhibitors in Survival of Patients With Prostate, Pancreas, and Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:405. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00405>.
- Angelopoulos E., Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):255. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.41>.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30638-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30638-3).
- Holman N., Knighton P., Kar P., O'Keefe J., Curley M., Weaver A. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–833. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0).
- Barron E., Bakhal C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2).
- Mantovani A., Byrne C.D., Zheng M.-H., Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(8):1236–1248. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>.
- Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., Weaver J., Martin D.P., Neff M. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685–1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333>.
- Reinhold D., Bank U., Täger M., Ansorge S., Wrenger S., Thielitz A. et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Biosci*. 2008;13:2356–2363. <https://doi.org/10.2741/2849>.
- Lontchi-Yimagou E., Sobngwi E., Matsha T.E., Kengne A.P. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013;13(3):435–444. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>.
- Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A "promised land" in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107723. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>.
- Yazbeck R., Jaenisch S.E., Abbott C.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Applications in innate immunity? *Biochem Pharmacol*. 2021;188:114517. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114517>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>.
- Nargis T., Chakrabarti P. Significance of circulatory DPP4 activity in metabolic diseases. *IUBMB Life*. 2018;70(2):112–119. <https://doi.org/10.1002/iub.1709>.
- Yazbeck R., Howarth G.S., Butler R.N., Geier M.S., Abbott C.A. Biochemical and histological changes in the small intestine of mice with dextran sulfate sodium colitis. *J Cell Physiol*. 2011;126(12):3219–3224. <https://doi.org/10.1002/jcp.22682>.
- Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12(9):649–658. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>.
- Lu G., Hu Y., Wang Q., Qi J., Gao F., Li Y. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD<sub>226</sub>. *Nature*. 2013;500(7461):227–231. <https://doi.org/10.1038/nature12328>.
- Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., Lovati E., Rossi A., Pastore I. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multi-center, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 2020;43(13):2999–3006. <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>.
- Al-Kuraishi H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Alexiou A., Batih G.E.-S. Impact of Sitagliptin in Non-Diabetic Covid-19 Patients. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(4):683–692. <https://doi.org/10.2174/1874467214666210902115650>.
- Alhakamy N.A., Ahmed O.A.A., Ibrahim T.S., Aldawsari H.M., Eljaaly K., Fahmy U.A. et al. Evaluation of the Antiviral Activity of Sitagliptin-Glatiramer Acetate Nano-Conjugates against SARS-CoV-2 Virus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):178. <https://doi.org/10.3390/ph14030178>.
- Al-Rabia M.W., Alhakamy N.A., Ahmed O.A.A., Eljaaly K., Alaofi A.L., Mostafa A. et al. Repurposing of Sitagliptin-Melittin Optimized Nanoformula against SARS-CoV-2: Antiviral Screening and Molecular Docking Studies. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):307. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030307>.
- Noh Y., Oh I.-S., Jeong H.E., Filion K.B., Yu O.H.Y., Shin J.-Y. Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19-Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):e64–e66. <https://doi.org/10.2337/dc20-1824>.
- Yang Y., Cai Z., Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0251916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251916>.
- Rakhmat I.I., Kusmala Yu.Yu., Handayani D.R., Julistuti H., Nawangsih E.N., Wibowo A. et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):777–782. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.027>.
- Sainsbury C., Wang J., Gokhale K., Acosta-Mena D., Dhalla S., Byne N. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: A population-based retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):263–269. <https://doi.org/10.1111/dom.14203>.
- Dalan R., Ang L.W., Tan W.Y.T., Fong S.-W., Tay W.C., Chan Y.-H. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(3):e48–e51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>.
- Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399–1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>.
- Drucker D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>.
- Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1379–1386. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01515-6>.
- Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Bonora B.M., Pinelli S., Selmin E. et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1946–1950. <https://doi.org/10.1111/dom.14097>.
- Meijer R.I., Hoekstra T., van den Oever N.C.G., Simsek S., van den Bergh J.P., Douma R.A. et al. Treatment with a DPP-4 inhibitor at time of hospital

- admission for COVID-19 is not associated with improved clinical outcomes: data from the COVID-PREDICT cohort study in The Netherlands. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1–6. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00833-z>.
43. Pérez-Belmonte L.M., Torres-Peña J.D., López-Carmona M.D., Ayala-Gutiérrez M.M., Fuentes-Jiménez F., Huerta L.J. et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020;18(1):359. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2>.
  44. Zhou J.-H., Wu B., Wang W.-X., Lei F., Cheng X., Qin J.-J. et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5576–5588. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5576>.
  45. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101213. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.11.005>.
  46. Sun B., Huang S., Zhou J. Perspectives of Antidiabetic Drugs in Diabetes With Coronavirus Infections. *Front Pharmacol.* 2021;11:592439. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.592439>.
  47. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
  48. Zhu L., She Z.-G., Cheng X., Qin J.-J., Zhang X.-J., Cai J. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.

### Информация об авторах:

**Ортенберг Эдуард Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; [edort72@gmail.com](mailto:edort72@gmail.com)

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; [suplotova@mail.ru](mailto:suplotova@mail.ru)

### Information about the authors:

**Eduard A. Ortenberg**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Pharmacology Course of the Department of Hospital Therapy with Endocrinology and Clinical Pharmacology courses, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; [edort72@gmail.com](mailto:edort72@gmail.com)

**Lyudmila A. Suplotova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Endocrinology, Department of Therapy, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; [suplotova@mail.ru](mailto:suplotova@mail.ru)