

Ситаглиптин – ведущий препарат в лечении сахарного диабета 2-го типа, проверенный временем

И.В. Кононенко[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>, Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

О.М. Смирнова, <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>, dr_smr@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа занимают ведущее место в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД) во всем мире благодаря патогенетически обоснованному механизму действия, низкому риску гипогликемических состояний и хорошей переносимости. На сегодняшний день это самый многочисленный класс сахароснижающих препаратов. Первый представитель данного класса – ситаглиптин является наиболее изученным и вместе с тем остается самым перспективным препаратом. Он может назначаться как на старте терапии, так и в дальнейшем в комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, в т. ч. с производными сульфонилмочевины. Глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, концентрация которых в крови увеличивается под действием иДПП-4, усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина путем активации сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в панкреатических β -клетках, при этом цАМФ играет критическую роль в повышении чувствительности β -клеток к глюкозе. Ситаглиптин имеет убедительную доказательную базу сердечно-сосудистой безопасности. Эффективность препарата сопоставима с эффективностью производных сульфонилмочевины. Вместе с тем низкий риск гипогликемических состояний и отсутствие побочных действий создают определенные преимущества применения данного препарата у пожилых пациентов. Активное применение препарата у пациентов с сахарным диабетом в Японии связано с преобладанием нарушения секреции в патогенезе заболевания и эффективностью иДПП в этой этнической группе. Плейотропные свойства препарата продолжают изучаться. Положительные эффекты ситаглиптина при коронавирусной инфекции могут быть связаны с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами препарата. Рассматриваются возможности препарата в терапии иммуноопосредованных состояний, а также нейροпротективные свойства в профилактике и лечении болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, эффективность, безопасность, гипогликемические состояния, плейотропные эффекты

Для цитирования: Кононенко ИВ, Смирнова ОМ. Ситаглиптин – ведущий препарат в лечении сахарного диабета 2-го типа, проверенный временем. *Медицинский совет*. 2024;18(13):138–145. <https://doi.org/10.21518/ms2024-256>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin is a time-tested leading drug in the treatment of type 2 diabetes

Irina V. Kononenko[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>, Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Olga M. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>, dr_smr@mail.ru

Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Dipeptidyl peptidase type 4 (DPP-4) inhibitors hold leadership positions in the treatment of type 2 diabetes worldwide due to their pathogenetically substantiated mechanism of action, low risk of hypoglycemic states and good tolerability. Today, they represent the largest class of glucose-lowering medicines. Sitagliptin, the first antidiabetic agent from this class, is the best known one and along with that remains the most promising medicine. It can be prescribed either as the initial treatment or later in a combination with other classes of hypoglycemic drugs, including sulfonylurea derivatives. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), which blood concentrations increase under the effect of DPP-4 inhibitors, enhance glucose-stimulated insulin secretion through activating the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway in pancreatic β -cells, meanwhile cAMP plays a critical role in an increase in β -cell sensitivity to glucose. Sitagliptin is an antidiabetic agent with significant data on cardiovascular safety. The efficacy of the drug is broadly similar to that of sulfonylurea derivatives. At the same time, the low risk of hypoglycemic states and the absence of side effects create certain advantages of using this drug in elderly patients. Active use of the drug in patients with diabetes in Japan is associated with the predominance of secretory disorders in the pathogenesis of the disease and the efficacy of DPP inhibitors in this ethnic group. The pleiotropic properties of the drug continue to be studied. The positive effects of sitagliptin in coronavirus infection may be associated with the anti-inflammatory and immunomodulatory properties of the drug. The potential of the drug in the treatment of immune-mediated conditions, as well as its neuroprotective properties in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, are considered.

Keywords: diabetes mellitus type 2, sitagliptin, efficiency, safety, hypoglycemic conditions, pleiotropic effects

For citation: Kononenko IV, Smirnova OM. Sitagliptin is a time-tested leading drug in the treatment of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-256>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (глиптины) – современные сахароснижающие препараты, характеризующиеся умеренной сахароснижающей активностью, низким риском развития гипогликемических состояний, отсутствием влияния на массу тела и хорошей переносимостью.

Механизм действия препаратов связан с ингибированием фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), что увеличивает время действия инкретинов, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). В организме человека под действием ДПП-4 происходит физиологическая деградация гормонов инкретинового ряда – ГПП-1 и ГИП, секретируемых L- и K-клетками кишечника [1]. В физиологических условиях ГПП-1 имеет короткое время полувыведения, всего около 1–2 мин, при этом только 25% активного ГПП-1 достигает печени и около 10–15% распределяется в плазме [2]. В результате действия иДПП-4 уровень ГПП-1 в плазме увеличивается в 2–4 раза.

Сахароснижающее действие ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) реализуется за счет продления эффектов инкретинов. Препараты усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют секрецию глюкагона, глюкагогенез в печени, способствуют регенерации и дифференциации островковых β -клеток. Препараты не влияют на моторику желудка и не оказывают влияния на массу тела [3]. ИДПП-4 не проникают через гематоэнцефалический барьер, однако они способны усиливать центральное действие ГПП-1 за счет повышения его концентрации в крови.

Общим фрагментом международных непатентованных названий является «глиптин», в связи с чем всю группу иДПП-4 принято называть глиптинами. На сегодняшний день существуют 17 препаратов данной группы [4]. Несмотря на одинаковое действие, препараты различаются селективностью в отношении изоформ ДПП-4, метаболизмом и фармакокинетическим профилем, что обуславливает их индивидуальные преимущества. Глиптины разделяют на несколько групп в зависимости от химической структуры, кроме того, препараты делят на 3 группы в зависимости от режимов их связывания в активном центре ДПП-4. Класс 3 обладает самой высокой ингибирующей активностью по отношению к ДПП-4. Представители данного класса (сита- и тенеглиптин) взаимодействуют не только с S1- и S2-участками ДПП-4 (как класс 1), но и с экстенсивным подсайтом S2.

МЕСТО ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4-ГО ТИПА В АЛГОРИТМАХ ЛЕЧЕНИЯ СД2

Российские и зарубежные консенсусы по лечению сахарного диабета 2-го типа (СД2) рекомендуют индивидуализированный подход, включающий научно обоснованные рекомендации по питанию и физической активности и выбор терапии

с учетом наличия сопутствующей коморбидной патологии. На протяжении многих лет метформин рассматривался в качестве препарата первой линии, при этом традиционная интенсификация терапии предполагала поэтапное добавление второго препарата для достижения целевого уровня гликемического контроля. Вместе с тем у многих пациентов с СД2 на момент назначения второго препарата уже наблюдаются очень высокие уровни HbA1c, что указывает на необходимость более ранней интенсификации лечения [5].

Исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes) на примере назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 убедительно доказало, что в дебюте заболевания у пациентов с СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня [6]. Результаты данного и последовавших за ним исследований привели к тому, что в настоящее время в клинических рекомендациях по лечению СД2 у взрослых ранняя комбинированная терапия рекомендуется у части пациентов с СД2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ [7]. Индивидуализация препаратов второй линии зависит от ряда факторов, включая стоимость, массу тела, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и риск гипогликемии. У пациентов с указаниями на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, ХСН, ХБП рекомендуется включать в схему лечения агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях. К высокому риску АССЗ относится: возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных или каротидных артерий, артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка.

Ингибиторы ДПП-4 могут использоваться как в виде монотерапии (как правило, при непереносимости или наличии противопоказаний для применения метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии, в т. ч. с инсулином. Несомненным преимуществом иДПП-4 является низкий риск гипогликемических состояний и отсутствие влияния на массу тела (не вызывают прибавки массы тела).

Помимо комбинации с метформином, иДПП-4 могут назначаться в составе двойной и тройной комбинации практически со всеми препаратами, за исключением арГПП1 и инсулина короткого и ультракороткого действия [8].

Нарушение секреции инсулина, наряду с инсулинорезистентностью, составляет основу патогенеза СД2. Дисфункция β -клеток генетически обусловлена и наблюдается задолго

до манифестации заболевания. При СД2 отмечаются следующие дефекты секреции инсулина: нарушение содружественного функционирования отдельных островков бета-клеток (отсутствие осцилляторных колебаний), потеря ранней фазы секреции инсулина, снижение базальной и стимулированной концентрации инсулина в плазме, избыточная секреция прогормонов (проинсулина) и прогрессирующее снижение способности секреции инсулина со временем. Патогенетический подход в лечении СД2 предполагает сохранение массы и функции бета-клеток, снижение глюконеогенеза и повышение усвоения глюкозы тканями. Поэтому препараты, регулирующие секрецию инсулина, являются неотъемлемым компонентом сахароснижающей терапии СД2.

Как известно, действие производных сульфонилмочевины (ПСМ) связано с прямым воздействием на K_{ATP} -каналы β -клетки и не зависит от уровня глюкозы в крови. ПСМ связываются с SUR-субъединицей K_{ATP} -каналов, что приводит к «закрытию» калиевых каналов, деполяризации мембран и секреции инсулина.

Влияние иДПП-4 на секрецию инсулина существенно отличается от действия ПСМ. Мишенью для ГПП-1 является ГПП-1-рецептор, принадлежащий к семейству G-протеиновых рецепторов (англ. G-protein coupled receptors, GPCRs) [9]. ГПП1 и ГИП, концентрация которых в крови увеличивается под действием иДПП-4, усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина (СГСИ) путем активации сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в панкреатических β -клетках, при этом цАМФ играет критическую роль не только в усилении СГСИ, но и в индукции реактивности (чувствительности) β -клеток к глюкозе [10]. В экспериментальных работах на культурах клеток панкреатических островков крысы было показано, что ГПП-1 модулирует активность K_{ATP} -каналов и повышает тем самым чувствительность клеток к действию глюкозы. Повышение концентрации глюкозы от 2,8 до 12,5 ммоль/л не запускало секрецию инсулина в перфузируемой поджелудочной железе мыши, однако добавление аналога цАМФ или ГПП-1 восстанавливало секрецию [11]. Установлено, что цАМФ действует на разных стадиях процесса секреции инсулина, при этом ГПП-1 и ГИП усиливают как первую, так и вторую фазу СГСИ в перфузируемой поджелудочной железе.

Различные механизмы воздействия на β -клетку указывают на возможность и целесообразность комбинации иДПП с ПСМ для усиления секреции инсулина. Добавление иДПП-4 к производным сульфонилмочевины способствует снижению секреции глюкагона, повышает чувствительность β -клеток к глюкозе, вызывает усиление секреторного ответа при наличии «вторичной резистентности к ПСМ» и может быть рекомендовано для достижения гликемического контроля при СД2, однако данная комбинация сопряжена с повышением риска гипогликемий, что требует коррекции доз ПСМ.

Ингибиторы иДПП-4 являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 10 256 пациентов с СД2 в Германии и Великобритании показал, что в качестве препаратов второй линии при неэффективности метформина наиболее часто назначались иДПП-4 (30,7%) и ПСМ (40,9%) [5].

Столь широкое применение иДПП-4 во многом определяется хорошей переносимостью препаратов. иДПП-4 могут применяться на всех стадиях ХБП, включая терминальную, однако требуется титрация дозы. Применяются без коррекции дозы: линаглиптин и гемиглиптин — вплоть до стадии С5, эвоглиптин — до стадии С4 включительно. Продолжают изучаться возможные нефропротективные свойства глиптинов.

Препараты с осторожностью назначаются при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности (саксаглиптин), противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации. Препараты следует с осторожностью назначать пациентам с панкреатитом в анамнезе. Хотя дискуссия относительно потенциального увеличения риска панкреатита и рака поджелудочной железы при применении инкретиновой терапии продолжается, на сегодняшний день не установлена причинно-следственная связь между препаратами на основе инкретина и развитием панкреатита. В случае развития симптомов панкреатита препараты следует отменить [12].

Ряд исследователей отмечает связь иДПП-4 с воспалительными заболеваниями кожи. Высказываются предположения, что при воспалительных заболеваниях кожи ингибирование ДПП-4 может иметь как потенциальную пользу, так и вред [13, 14]. В одной из работ терапия иДПП-4 (вилдаглиптин и линаглиптин) была ассоциирована с 3-кратным повышением риска буллезного пемфигоида [15].

Одним из наиболее частых побочных действий препаратов отмечают явления назофарингита и обострение инфекции верхних дыхательных путей¹.

СИТАГЛИПТИН – ПЕРВЫЙ И НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА ГЛИПТИНОВ

Ситаглиптин является высокоактивным и высокоселективным ингибитором ДПП-4, улучшает функции β -клеток поджелудочной железы, а также гликемический контроль (уровень глюкозы натощак и после приема пищи у пациентов с СД2) [16].

Известно, что ДПП-4 принадлежит к семейству гомологичных дипептидаз, включающему также ДПП-8, -9 и -2, FAP- α (Fibroblast Activation Protein alpha) [17]. Функция ферментов различна и до конца не ясна. При этом ингибирование ДПП-8 и ДПП-9 в экспериментах у животных ассоциировалось с повышением смертности, развитием ретикулоцитопении, увеличением селезенки и поражением желудочно-кишечного тракта [4]. Избирательные ингибиторы ДПП-2 также вызывали ретикулоцитопению. Степень аминокислотной идентичности ДПП-4 с родственными ферментами варьируется от 26 (с ДПП-8) до 52% (с FAP- α). Высокая селективность препарата в отношении именно ДПП-4 важна для минимизации риска побочных эффектов.

Ситаглиптин одобрен более чем в 130 странах мира в качестве монотерапии и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами для лечения взрослых пациентов с СД2 и доказал свою эффективность и безопасность у широкого

¹ <https://www.rlsnet.ru/drugs/sitagliptin>.

круга пациентов с СД2, включая пациентов с ожирением, пожилых людей, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с установленными сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями (ССЗ). В исследовании G. Derosa эффективность ситаглиптина у пациентов с СД2 изучалась на протяжении 5 лет [18]. Начиная с 2008 г. у 624 пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем (216 пациентов получали метформин (МФ), 206 сульфонилмочевину, 202 пиоглитазон) к текущей терапии был добавлен ситаглиптин в дозе 100 мг/сут.

Полученные комбинации ситаглиптина сравнивали с данными 620 пациентов соответствующего пола, возраста, продолжительности диабета, которые получали комбинации препаратов ПСМ + МФ, пиоглитазон + МФ, пиоглитазон + ПСМ. Полученные результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- ситаглиптин обладает эффективностью и безопасностью на долгосрочной основе,
- положительные эффекты ситаглиптина, продемонстрированные в более коротких исследованиях, сохраняются также спустя 5 лет терапии,
- на протяжении 5 лет терапии добавление ситаглиптина к метформину приводит к более выраженному снижению HbA1c по сравнению с ПСМ,
- добавление ситаглиптина к текущей сахароснижающей терапии приводит к снижению HbA1c, ИМТ, глюкозы плазмы натощак (ГПН), постприандиальной глюкозы (ППГ) и инсулинемии натощак в долгосрочной перспективе по сравнению с другими схемами лечения,
- у пациентов, принимавших ПСМ, наблюдалась более высокая частота гипогликемии по сравнению с группой ситаглиптина.

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что сахароснижающая эффективность ситаглиптина аналогична эффективности ПСМ [19].

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА

Ситаглиптин был первым препаратом из группы глиптинов, зарегистрированным в России в 2007 г. В 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) выпустило руководство по оценке безопасности таблетированных сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков в пре- и постмаркетинговых исследованиях². После опубликования этого руководства число исследований по оценке кардиологической безопасности увеличилось в два раза. Также в течение первых 36 мес. после его выхода среднее число пациентов, включенных в исследование по оценке сердечно-сосудистых рисков, увеличилось в 6 раз.

Как покажут дальнейшие события, именно результаты этих исследований продемонстрируют не только безопасность, но и особые преимущества таких классов

сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Однако первыми в 2013 г. были опубликованы результаты постмаркетинговых исследований по оценке влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы, а именно алоглиптина (EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) и саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction). Исследование EXAMINE продемонстрировало отсутствие влияния алоглиптина на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов (n = 5 380) с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в сравнении с плацебо. Результаты же исследования SAVOR-TIMI вызвали определенную настороженность: в группе саксаглиптина достоверно большее число больных было госпитализировано из-за прогрессирования симптомов сердечной недостаточности [20]. В связи с этим большое внимание было приковано к результатам TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) – исследования для оценки сердечно-сосудистых исходов при приеме ситаглиптина.

Исследование TECOS (NCT00790205) – одно из самых масштабных исследований в диабетологии, в котором приняло участие 14 671 пациент с СД2 [21]. Пациенты получали ситаглиптин в дозе 100 мг/сут или плацебо при добавлении к используемой в течение не менее 3 мес. схеме сахароснижающей терапии (пероральные сахароснижающие препараты ± инсулинотерапия). Медиана длительности терапии в исследовании составила 3 года. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с подтвержденными в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 42,7% из группы ситаглиптина и 42,5% из группы плацебо, чрескожные коронарные вмешательства – 38,9 и 40,1%, аортокоронарное шунтирование – 25,2 и 24,8%, застойная сердечная недостаточность – 17,8 и 18,3% соответственно.

Результаты исследования показали, что ситаглиптин не уступал и не превосходил плацебо с точки зрения риска развития 4-балльного неблагоприятного сердечного события (первичной комбинированной конечной точки), включавшего: сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. В рамках анализа вторичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) ситаглиптин также не уступал и не превосходил плацебо. Терапия ситаглиптином не сопровождалась повышением риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, результаты исследования TECOS убедительно доказали, что терапия ситаглиптином у пациентов с СД с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике не сопровождается увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, т. е. безопасна.

² FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.

ПРИМЕНЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Несмотря на то что ИНГЛТ-2 и арГПП-1 показали значимые преимущества у лиц с АССЗ (а ИНГЛТ-2 и при ХСН и ХБП), назначение препаратов данных классов у пожилых пациентов сопряжено с риском развития осложнений. Так, снижение массы тела, характерное для арГПП-1, может быть нежелательным у лиц пожилого возраста. Инъекционный путь введения может вызывать определенные затруднения. У пожилых пациентов выше риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии при приеме ИНГЛТ-2. При этом иДПП-4 характеризуются рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов: низким риском гипогликемии и возможностью применения при любой стадии ХБП. Препараты безопасны в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Большинство исследований последних лет, посвященных изучению эффективности и безопасности иДПП-4 в реальной клинической практике, проведены в Японии. Традиционно в Японии именно иДПП-4 являются наиболее часто назначаемыми препаратами как первой линии, так и при интенсификации терапии [22]. Необходимость назначения препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, связана с особенностями патогенеза СД у жителей Японии, а именно преобладанием механизмов дисфункции β -клеток, а не инсулинорезистентности.

Так, в проводимое в Японии многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование были включены амбулаторные пациенты с СД2 в возрасте 65–80 лет с умеренно контролируемым уровнем гликемии (HbA1c 7,4–10,4%). Участники были рандомизированы на группу ситаглиптина ($n = 88$), которые получали ситаглиптин в качестве начального или дополнительного противодиабетического препарата, и контрольную группу ($n = 88$), которые его не получали. Средний возраст ($\pm \text{SD}$) составил $70,6 \pm 3,9$ и $71,9 \pm 4,4$ года в группах ситаглиптина и контрольной группе соответственно. Добавление ситаглиптина привело к значительному снижению ГПН, уровней HbA1c и гликированного альбумина. При этом не было выявлено различий в частоте побочных эффектов. Был сделан вывод, что лечение ситаглиптином эффективно улучшило гликемический профиль без каких-либо серьезных побочных эффектов у пожилых пациентов с СД2 [23].

В другом рандомизированном исследовании сравнивали монотерапию ситаглиптином и ПСМ у пациентов с СД2 старше 60 лет, ранее не принимавших сахароснижающие препараты. Назначение ситаглиптина или глимепирида пожилым пациентам с СД2 привело к значительному снижению уровня HbA1c по сравнению с исходным. Исследование продемонстрировало не меньшую эффективность ситаглиптина по сравнению с глимепиридом по первичной конечной точке. Ситаглиптин приводил к значительно более низкой частоте несерьезных гипогликемий, чем глимепирид, в течение 52 нед. (4,7% против 16,1%; $p = 0,002$). Исследование показало не меньшую эффективность монотерапии ситаглиптином в плане контроля гликемии и более высокую безопасность по сравнению с монотерапией ПСМ [24].

В исследовании DIVERSITY-CVR [25] изучалось влияние дапаглифлозина и ситаглиптина на гликемический контроль

и вариабельность гликемии (время в целевом диапазоне (TIR), показатель гликемического контроля). В проспективное рандомизированное многоцентровое исследование были включены 340 японских пациентов с СД2 на ранней стадии. В качестве первичных конечных точек оценивалось: $\text{HbA1c} < 7,0\%$, потеря массы тела $\geq 3,0\%$ и частота гипогликемий. Результаты исследования показали, что ситаглиптин значительно превосходил дапаглифлозин по достижению уровня $\text{HbA1c} < 7,0\%$ в группе с более низким индексом массы тела (ИМТ) (71,1% против 43,6%; $p < 0,05$) без существенных различий в других подгруппах. В группе с более низким ИМТ частота достижения TIR $> 70\%$ после 24-недельного лечения была значительно выше при приеме ситаглиптина, чем дапаглифлозина (91,9% против 69,4%; $p < 0,05$). Напротив, дапаглифлозин превосходил ситаглиптин в достижении TIR $> 70\%$ в группе с более высоким ИМТ (85,7% против 52,9%; $p < 0,01$). Таким образом, у японских пациентов с СД2 на ранней стадии применение ситаглиптина ассоциировалось с улучшением TIR у пациентов с более низким ИМТ. Дапаглифлозин был эффективен у пациентов с более высоким ИМТ.

ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДЫ

Для изучения влияния иДПП-4 на жировой обмен у больных СД2 было проведено пострегистрационное, рандомизированное, двойное слепое исследование в 2 параллельных группах [26]. В сравнении с монотерапией МЕТ терапия ситаглиптином в комбинации с МЕТ сопровождалась не только улучшением метаболического контроля, но и достоверно более значимым снижением концентрации ЛПНП и ТГ, снижением уровня лептина и повышением уровня адипонектина. Кроме того, добавление ситаглиптина приводило к снижению инсулинорезистентности (IP) и улучшению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Еще в одном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании [27] проводилась оценка влияния иДПП-4 на липидный обмен у пациентов с СД2.

Пациенты с СД2 с HbA1c 6,9–8,9%, получавшие ПСМ, были случайным образом распределены либо в группу ситаглиптина, либо в группу, не принимавшую ситаглиптин. Параметры метаболизма глюкозы и липидов, включая аполипотеины (апо), стерины и альбумин мочи; их оценивали исходно, через 3 и 6 мес. лечения. В общей сложности 164 пациента завершили 6-месячное наблюдение ($n = 81$ для ситаглиптина и $n = 83$ для неситаглиптина). Уровень HbA1c снизился в группе ситаглиптина, но не в группе, не принимавшей ситаглиптин. Уровни сывороточного ТГ и общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП не изменились ни в одной группе. Уровни апо В-48, апо CII и апо CIII снизились в группе ситаглиптина, но не в группе, не принимавшей ситаглиптин. Изменение уровня альбумина в моче значительно различалось между группами с предпочтительным изменением в группе ситаглиптина. В обеих группах не наблюдалось изменений уровня стерина в сыворотке крови. Был сделан вывод, что лечение ситаглиптином в течение 6 мес. улучшает метаболизм глюкозы и хиломикрона и снижает уровень атерогенных липопротеинов в плазме у больных СД2.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

ДПП-4 — мембранный фермент, экспрессируется клетками эндотелия сосудов, легких, почек, печени, тонкого кишечника и сердца, а также клетками иммунной системы. Является неспецифической протеазой, гидролизующей пептидную связь с С-конца пролина. Расщепляет широкий спектр субстратов, включая факторы роста, нейропептиды (нейропептид Y, BNP), хемокины (stromal-cell derived factor-1 α — SDF-1 α) и вазоактивные пептиды [28]. Ряд экспериментальных работ указывают на то, что ДПП-4 можно рассматривать как новый адипокин, продуцируемый дифференцированными адипоцитами, обладающий аутокринными и паракринными эффектами, приводящими к инсулинорезистентности. Добавление ДПП-4 к культуре клеток жировой ткани, скелетных мышц и гладкомышечным клеткам приводило к ухудшению передачи инсулинового сигнала [29].

ДПП-4 существует в двух формах: трансмембранный белок и растворимая форма, циркулирующая в крови.

ДПП-4, именуемый также CD26, экспрессируется на поверхности клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, дендритных клетках и макрофагах. Это во многом может объяснять противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства препаратов иДПП-4, однако плеiotропные действия иДПП-4 требуют дальнейшего изучения [30].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что иДПП-4 проявляет множество дополнительных эффектов, которые в совокупности способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Среди плеiotропных свойств иДПП-4 выделяют адипопротекцию, нейропротекцию, ренопротекцию, васкуло- и кардиопротекцию [31]. ИДПП-4 способствует восстановлению эндотелия, предотвращая деградацию субстрата SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1 α), тем самым усиливая поступление эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в пораженные участки эндотелия.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Множество работ, посвященных изучению влияния терапии ДПП-4 на клинические исходы у пациентов с COVID-19, демонстрируют противоречивые результаты. Это может быть связано с различными системными плеiotропными эффектами разных ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин является одним из лучших ингибиторов ДПП-4, обладающих противовоспалительным и антитромботическим действием. В опубликованном в 2022 г. обзоре с использованием электронных баз данных Pubmed и Google Scholar представлен анализ исследований, обсуждающих роль ситаглиптина для пациентов с COVID-19 [32].

В обзор было включено 14 статей, 9 из которых подтвердили пользу ситаглиптина при лечении COVID-19, в то время как в трех других исследованиях ситаглиптин считался бесполезным или даже рискованным, а одно исследование было нейтральным в своих выводах в отношении

использования ситаглиптина при COVID-19. Авторами были сделаны предварительные выводы, что ситаглиптин обладает противовоспалительными, антифибротическими и антиапоптотическими свойствами; такие эффекты могут быть полезны для снижения риска заражения COVID-19. Кроме того, авторы отмечают, что ситаглиптин обладает хорошей безопасностью и значительными преимуществами в снижении смертности среди пациентов с СД при COVID-19. Однако для подтверждения этих преимуществ необходимы дальнейшие клинические исследования.

Положительные эффекты ситаглиптина при коронавирусной инфекции могут быть связаны с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами препарата. Ситаглиптин может блокировать взаимодействие между кавеолином-1 (CAV-1), интегральным белком на мембране гладкомышечных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток, и DPP4 на антигенпредставляющих клетках [33], проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства за счет подавления активации ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) и экспрессии воспалительных цитокинов [34, 35]. Кроме того, ингибирование DPP4 ситаглиптином облегчало гистологические проявления повреждения легких за счет ингибирования провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6. Кроме того, было обнаружено, что ситаглиптин повышает уровень противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Таким образом, противовоспалительное действие ситаглиптина может быть эффективным для предотвращения ухудшения функции легких и возможного прогрессирования обширного повреждения тканей, которые могут возникнуть в результате цитокинового шторма, вызванного сверхактивным иммунным ответом при SARS-CoV. Таким образом, эти эффекты ситаглиптина могут способствовать улучшению прогноза пациента при использовании на ранних стадиях заболевания (во время госпитализации).

ПРИМЕНЕНИЕ СИТАГЛИПТИНА В ТЕРАПИИ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как известно, CD26 широко экспрессируется в иммунных клетках, таких как Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, дендритные клетки и макрофаги, и выполняет костимулирующую функцию при активации Т-клеток. В модели на мышах снижение экспрессии CD26 предотвращало реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), но сохраняло эффекты «трансплантат против опухоли». В связи с этим изучается возможность применения ингибитора CD26 в качестве терапии иммуноопосредованных заболеваний. В нерандомизированном исследовании с участием 36 пациентов было показано, что ситаглиптин в сочетании с такролимусом и сиролимусом приводил к низкой частоте развития острой РТПХ II–IV степени к 100-му дню после миелоаблативной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (NCT02683525) [36, 37].

Регистрируемые плеiotропные эффекты ситаглиптина указывают на необходимость их дальнейшего изучения, в т. ч. важность идентификации белков, связывающих ситаглиптин. В проведенном исследовании с применением масс-спектрометрии и изотопного анализа на культуре клеток было

обнаружено семь мишеней с высокой степенью достоверности, которые могут взаимодействовать с ситаглиптином. Результаты исследования демонстрируют потенциал ситаглиптина в регуляции глюконеогенеза и в разработке противоопухолевых препаратов [38].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА: В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Последние научные сообщения свидетельствуют о благоприятных эффектах ситаглиптина при состояниях, связанных с нейровоспалением, с особым акцентом на болезнь Альцгеймера [39].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о влиянии препарата на воспалительную реакцию в области головного мозга. Так, было показано, что ситаглиптин снижал уровни провоспалительных факторов: TNF- α (фактор некроза опухоли α), IL-6 (интерлейкин-6), IL-17 (интерлейкин-17) и CD-163 (кластер дифференцировки 163) – и способствовал повышению уровня противовоспалительных факторов: IL-10 (интерлейкина-10) и TGF- β (трансформирующего фактора роста β). Кроме того, ситаглиптин продемонстрировал антиоксидантные и антиапоптотические свойства путем изменения уровней глутамата и глутатиона в области гиппокампа у мышей.

Было отмечено, что ситаглиптин уменьшает накопление β -амилоида в структурах головного мозга на экспериментальных моделях деменции Альцгеймера. Этот эффект может быть связан с концентрацией SDF-1 α (фактора 1 α , полученного из стромальных клеток). Введение ситаглиптина вызвало значительное улучшение результатов тестов минипсихологического обследования, используемых для оценки деменции [40].

Инсулинорезистентность головного мозга и амилоидогенез являются основными патологическими особенностями снижения когнитивных функций, связанных с диабетом, и развития болезни Альцгеймера (БА). Все больше данных свидетельствует о том, что поддержание контроля уровня глюкозы у пациентов с СД полезно для предотвращения

развития болезни Альцгеймера. ИДПП-4 в недавних исследованиях показали нейропротекторный потенциал, что позволяет рассматривать возможность применения данных препаратов для профилактики и лечения БА. Помимо эффективности в контроле уровня глюкозы, ИДПП-4 обеспечивают нейрокогнитивные преимущества за счет: прямого снижения, уменьшения отложения и гиперфосфорилирования тау-белка; увеличения экспрессии и биодоступности нейропротекторных субстратов, таких как GLP-1, GIP, SDF-1 α и NPY; противовоспалительного, антиоксидантного и антиапоптотического действия. Эти свойства в совокупности способствуют уменьшению нейродегенерации и обеспечивают прямую защиту от нейротоксичности, вызванной β -амилоидом А β . Однако для получения окончательного заключения о возможности применения ИДПП-4 для профилактики и лечения БА необходимы рандомизированные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря удобному режиму приема один раз в день, низкому потенциалу фармакокинетических взаимодействий между лекарственными средствами и хорошим профилям эффективности и безопасности, включая сердечно-сосудистую безопасность, ситаглиптин остается ведущим препаратом в лечении пациентов с СД2 [41]. Удобный прием препарата 1 раз в сутки способствует высокой приверженности пациентов соблюдению рекомендаций врача. Существующие фиксированные комбинации МЕТ и ситаглиптина рекомендованы к применению в режиме 2 раза в день во время еды с постепенным увеличением дозы с целью минимизации возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина. В настоящее время завершается исследование 3-й фазы рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности фиксированной тройной комбинации дапаглифлозин + ситаглиптин + метформин пролонгированного действия для лечения пациентов с СД2 [42].



Поступила / Received 27.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024
Принята в печать / Accepted 11.06.2024

Список литературы / References

1. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. *Front Immunol*. 2015;6:386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>.
2. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(7):823–832. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.11.028>.
3. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc07-0228>.
4. Куркин ДВ, Бакулин ДА, Морковин ЕИ, Сtryгин АВ, Горбунова ЮВ, Волотова ЕВ и др. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):19–47. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47>. Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, Strygin AV, Gorbunova YuV, Volotova EV et al. Physiology, pharmacology and prospects for dipeptidylpeptidase-4 inhibitors use. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2023;11(1):19–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47>.
5. Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomeset MB et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):389–399. <https://doi.org/10.1111/dom.13083>.
6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):410–417. <https://doi.org/10.1111/dom.12233>.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск*. М.; 2023. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
9. Yasuda K, Inagaki N, Yamada Y, Kubota A, Seino S, Seino Y. Hamster gastric inhibitory polypeptide receptor expressed in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells: its structure and functional properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(3):1556–1562. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2844>.
10. Дедов ИИ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):23–31. <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>.

- Dedov II, Smirnova OM, Irina KV. New concepts of glucose-induced insulin secretion in the development of type 2 diabetes: clinical implications. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>.
11. Fujimoto W, Miki T, Ogura T, Zhang M, Seino Y, Satin LS, Nakaya H. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice. *Diabetologia*. 2009;52(5):863–872. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1306-y>.
 12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290>.
 13. Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1098–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03778.x>.
 14. Charitaki E, Damianakis N, Garbidaki A, Stamataki E, Liapis K, Papadaki A, Tzanakis I. DPP4 Inhibitor-Induced Bullous Pemphigoid in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Clinical Case Series. *Nephron*. 2023;147(2):97–102. <https://doi.org/10.1159/000525520>.
 15. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(10):1152–1158. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2352>.
 16. Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Discovery of 17 Gliptins in 17-Years of Research for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Synthetic Overview. *Chemistry & Biology Interface*. 2014;4(3):137–162.
 17. Jia J, Martin TA, Ye L, Jiang WG. FAP- α (Fibroblast activation protein- α) is involved in the control of human breast cancer cell line growth and motility via the FAK pathway. *BMC Cell Biol*. 2014;15:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-15-16>.
 18. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res*. 2015;100:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>.
 19. Sharma M, Beckley N, Nazareth I, Petersen I. Effectiveness of sitagliptin compared to sulfonylureas for type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017260. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017260>.
 20. Scherthaner G, Sattar N. Lessons from SAVOR and EXAMINE: some important answers, but many open questions. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):430–433. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.011>.
 21. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013;166(6):983–989. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.003>.
 22. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025806. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025806>.
 23. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, Oikawa S; STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci Rep*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27301-9>.
 24. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 60 years (START-J trial). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1188–1192. <https://doi.org/10.1111/dom.12933>.
 25. Takuma K, Fuchigami A, Shigiyama F, Kumashiro N, Hirose T. Comparison of the effects of sitagliptin and dapagliflozin on time in range in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by body mass index: A sub-analysis of the DIVERSITY-CVR study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2131–2141. <https://doi.org/10.1111/dom.15089>.
 26. Аметов АС, Гусенбекова ДГ. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на жировой обмен у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):85–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014814>.
 27. Tanimura-Inagaki K, Nagao M, Harada T, Sugihara H, Moritani S, Sasaki J et al.; SLIM Study Investigators. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: A randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108119>.
 28. Arora AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(4):H477–H492. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00209.2014>.
 29. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917–1925. <https://doi.org/10.2337/db10-1707>.
 30. 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>.
 31. Avogaro A, Fadini GP. 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>.
 32. Mikhael EM, Ong SC, Sheikh Ghadzi SM. Efficacy and Safety of Sitagliptin in the Treatment of COVID-19. *J Pharm Pract*. 2023;36(4):980–987. <https://doi.org/10.1177/08971900221102119>.
 33. Mozafari N, Azadi S, Mehdi-Alamdari S, Ashrafi H, Azadi A. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med Hypotheses*. 2020;143:110111. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110111>.
 34. Dastan F, Abedini A, Shahabi S, Kiani A, Saffaei A, Zare A. Sitagliptin Repositioning in SARS-CoV-2: Effects on ACE-2, CD-26, and inflammatory cytokine storms in the lung. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020;19(Suppl. 1):10–12. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i1.s1.r1.2849>.
 35. Strollo R, Pozzilli P. DPP4 inhibition: Preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3330. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3330>.
 36. Farag SS, Abu Zaid M, Schwartz JE, Thakrar TC, Blakley AJ, Abonour R et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition for Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(1):11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027372>.
 37. Martin PJ. Sitagliptin to Prevent Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(1):70–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2032581>.
 38. Wang XN, Sim BR, Chen H, Zheng YX, Xue JB, Wang L et al. Identification of sitagliptin binding proteins by affinity purification mass spectrometry. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022;54(10):1453–1463. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022142>.
 39. Wiciński M, Wódkiewicz E, Skupski M, Walczak M, Socha M, Malinowski B, Pawlak-Osińska K. Neuroprotective Activity of Sitagliptin via Reduction of Neuroinflammation beyond the Incretin Effect: Focus on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6091014. <https://doi.org/10.1155/2018/6091014>.
 40. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1361651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>.
 41. Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2017;77:209–224. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0686-9>.
 42. Sahay RK, Giri R, Shembalkar JV, Gupta SK, Mohan B, Kurmi P et al. Fixed-Dose Combination of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled with Metformin: Phase 3, Randomized Comparison with Dual Combinations. *Adv Ther*. 2023;40(7):3227–3246. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02523-z>.

Информация об авторах:

Конonenko Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры диabetологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; dr_smr@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kononenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Diabetology and Dietetics of the Institute of Higher and Further Professional Education, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Olga M. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; dr_smr@mail.ru