

Фармакогенетика ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2-го типа

Ю.Г. Самойлова^{✉1}, О.Е. Ваизова¹, А.Е. Станкова¹, М.В. Матвеева¹, Д.В. Подчиненова¹, Д.А. Кудлай²⁻⁴, А.А. Борозинец², Т.А. Филиппова¹, И.Р. Гришкевич¹, А.В. Партала¹, Д.А. Герасимова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России

Аннотация

В обзоре рассмотрены публикации, в которых исследованы генетические полиморфизмы генов, потенциально оказывающих влияние на эффективность терапии сахароснижающими препаратами группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Поиск публикаций осуществляли в базе данных PubMed с 2017 по 2023 г. Полиморфизмы нескольких генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) связаны с фармакокинетикой и эффективностью ингибиторов дипептидилпептидазы-4, что может быть перспективным в отношении персонализации лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: полиморфизм, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сахарный диабет 2-го типа, *GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Ваизова О.Е., Станкова А.Е., Матвеева М.В., Подчиненова Д.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.А., Филиппова Т.А., Гришкевич И.Р., Партала А.В., Герасимова Д.А. Фармакогенетика ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2024;96(1):63–67. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202553

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A review

Iuliia G. Samoiloval^{✉1}, Olga E. Vaizova¹, Anastasia E. Stankova¹, Mariia V. Matveeva¹, Daria V. Podchinenova¹, Dmitry A. Kudlay²⁻⁴, Anastasiia A. Borozinets², Tatyana A. Filippova¹, Ivan R. Grishkevich¹, Anastasia V. Partala¹, Diana A. Gerasimova¹

¹Siberia State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

The review addresses publications on genetic polymorphisms that potentially impact the effectiveness of therapy with hypoglycemic drugs of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor group. The literature was searched in the PubMed database from 2017 to 2023. Polymorphisms of several genes (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) are associated with the pharmacokinetic values and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which may be promising for personalizing the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: polymorphism, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, *GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*

For citation: SamoilovaluG, Vaizova OE, Stankova AE, Matveeva MV, Podchinenova DV, Kudlay DA, Borozinets AA, Filippova TA, Grishkevich IR, Partala AV, Gerasimova DA. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):63–67. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202553

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: samoilova_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Станкова Анастасия Евгеньевна – ординатор 2-го года обучения по специальности «Эндокринология» ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0003-0481-2751

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии, каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6212-4568

[✉]Iuliia G. Samoiloval. E-mail: samoilova_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Anastasia E. Stankova. ORCID: 0009-0003-0481-2751

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Daria V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Введение

За последние 30 лет сахарный диабет 2-го типа (СД 2) вызвал глобальный кризис, угрожающий здравоохранению и экономике всех стран мира. Особенно остро эта проблема затрагивает развивающиеся страны, где проживают около 75% всех пациентов с СД 2 [1]. Это заболевание ассоциируется с сокращением продолжительности жизни и негативным влиянием на ее качество, так как у подавляющего большинства пациентов развиваются осложнения [2].

По данным IDF (International Diabetes Federation – Международная диабетическая федерация) Diabetes Atlas от 2021 г., распространенность СД 2 среди лиц в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 536,6 млн человек, а к 2045 г. она возрастет до 783,2 млн человек [3]. В настоящее время СД 2 является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний, являющихся серьезной проблемой здравоохранения во многих странах.

В лечении большинства пациентов с СД 2, помимо немедикаментозных мер, например модификации образа жизни (диетотерапии, расширения физической активности), основным компонентом является медикаментозная терапия пероральными гипогликемическими препаратами. В течение последних 25 лет в практику лечения СД 2 вошли препараты с новыми механизмами воздействия на различные звенья патогенеза заболевания, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). При выборе группы препаратов необходимо учитывать индивидуальные особенности конкретного пациента.

Фармакогенетика – это раздел генетики, изучающий, как геном влияет на индивидуальную чувствительность и эффективность к лекарственному препарату и частоту возникновения побочных эффектов [4].

В обзоре проведен анализ данных, опубликованных за последние 5 лет, выделены клинические проблемы, возникающие при назначении различных групп сахароснижающих препаратов, и наиболее информативные генетические варианты, ассоциированные с ответом на прием сахароснижающих препаратов иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2. Поиск осуществляли по базе данных PubMed с 2017 по 2023 г.

Механизм действия иДПП-4

Инкретиновые гормоны в норме отвечают за большую часть постпрандиальной секреции инсулина (до 80%), тогда как у пациентов с СД 2 инкретиновый эффект практически не реализуется [5].

В 90-х годах прошлого века ингибирование ДПП-4 изучено в качестве мишени для лечения и управления СД 2. В основе применения этой группы препаратов – появление данных о том, что фермент ДПП-4 определяет биологическую активность инкретинов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида – ГИП [6]. Препараты группы иДПП-4 сами по себе не обладают гипогликемической активностью. Гликемический контроль достигается в основном за счет повышения уровней эндогенных субстратов после ингибирования активности ДПП-4.

ГПП-1 – это инкретин, который активно регулирует концентрацию глюкозы плазмы за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и подавляет секрецию глюкагона [7]. ГПП-1 является непосредственным субстратом для действия фермента ДПП-4, который расщепляет ГПП-1 до метаболитов и таким образом инактивирует его. Это стало основой для вывода о пролонгировании действия ГПП-1 за счет замедления процессов его деградации и, как результат, усиления гипогликемического эффекта.

Другим физиологическим субстратом ДПП-4 является второй инкретин – ГИП, его уровень также повышается при ингибировании активности ДПП-4 [5]. Действие ГИП во многом аналогично ГПП-1, гипогликемический эффект реализуется за счет глюкозозависимого инсулинотропного действия. По данным исследований, его способность стимулировать секрецию инсулина значительно ниже, чем ГПП-1, что не позволяет говорить о его существенном вкладе в терапевтические эффекты и ДПП-4 [5].

Эффективность иДПП-4

ИДПП-4 снижают уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} на 0,5–1,0% в месяц и являются менее эффективными в этом по сравнению с метформином, тиазолидиндионами, иНГЛТ-2 и аГПП-1 [7, 8]. Снижение уровня HbA_{1c} одинаково для различных иДПП-4 [9].

Информация об авторах / Information about the authors

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. фармакогнозии и промышленной фармации фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Борозинец Анастасия Антоновна – студентка V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0008-4980-1489

Филиппова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6423-7187

Гришкевич Иван Романович – студент V курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-8581-7049

Партала Анастасия Владимировна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0009-9424-6813

Герасимова Диана Алексеевна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0005-6197-4575

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Anastasiia A. Borozinets. ORCID: 0009-0008-4980-1489

Tatyana A. Filippova. ORCID: 0000-0001-6423-7187

Ivan R. Grishkevich. ORCID: 0000-0002-8581-7049

Anastasia V. Partala. ORCID: 0009-0009-9424-6813

Diana A. Gerasimova. ORCID: 0009-0005-6197-4575

Комбинированная терапия иДПП-4 и иНГЛТ-2 безопасна и эффективна, есть данные о снижении риска урогенитальных иНГЛТ-2-ассоциированных инфекций при совместном приеме с иДПП-4. Однако на глюкозоснижающий эффект иНГЛТ-2 в комбинации с иДПП-4 значительно влияет исходный уровень HbA_{1c} [10, 11].

В силу механизма действия иДПП-4 не вызывают гипогликемию, но могут потенцировать гипогликемию, вызываемую инсулином или препаратами сульфонилмочевины [7].

ИДПП-4 не снижают риски смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин, риски развития инфаркта миокарда, инсульта, не увеличивают количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [12–14].

Препараты иДПП-4 не увеличивают вероятность ухудшения функции почек, не повышают риски переломов и развития гипогликемии. Есть данные о повышенном риске манифестации острого панкреатита при приеме иДПП-4, однако не выявлена связь иДПП-4 и развития рака поджелудочной железы [10, 12, 15]. Следует отметить, что абсолютный риск развития острого панкреатита невелик (0,13%), что привело бы к одному-двум дополнительным случаям острого панкреатита на каждую 1 тыс. пациентов, получавших лечение в течение 2 лет. Таким образом, панкреатит является редким побочным эффектом иДПП-4 [10].

ИДПП-4 способны повышать частоту возникновения артралгии [16]. Известно, что риск развития артрита/артралгии у пациентов, принимающих иДПП-4, увеличивался в 3,77 раза по сравнению с не принимающими препарат, причем этот риск возрастал в 2,43 раза за каждый год использования иДПП-4. Статистически значимой разницы между молекулами иДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин или вилдаглиптин) не обнаружено, что позволяет предположить, что данный результат является эффектом класса препаратов иДПП-4 [17].

На настоящий момент выявлена связь между иДПП-4 и некоторыми провоспалительными молекулами, такими как стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1), а также матриксные металлопротеиназы 1 и 3. В исследованиях показано, что SDF-1 α и β модулируются ДПП-4. SDF-1 α и β играют определенную роль в патофизиологии ревматоидного артрита, а SDF-1 также известен как провоспалительный маркер. Однако не отмечено повышение аутоиммунных маркеров на фоне артралгии. Это позволяет предположить, что наличие артралгии при применении данной группы препаратов не отражает реального аутовоспалительного ревматологического процесса [17].

Частота серопозитивности реальных воспалительных ревматологических состояний не отличалась у пациентов, принимающих и не принимающих иДПП-4 [18].

Побочные эффекты иДПП-4

Препараты – иДПП-4 являются безопасными с минимальным количеством побочных эффектов и хорошо переносятся пациентами [10]. Очень редко возникают реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, отек лица, анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные заболевания кожи, буллезный пемфигоид – БП [9, 11].

БП – это аутоиммунное заболевание кожи с образованием буллезных высыпаний, при котором мишенью аутоантител становятся гемидесмосомные белки BP180 и BP230, нарушающие стабильность адгезии между эпидермисом и дермой [19].

Механизм, с помощью которого иДПП-4 способствуют развитию БП, остается неясным, однако выдвинуты гипотезы. ДПП-4 в норме функционирует как рецептор плазмиды

ногена на поверхности клетки с последующей активацией плазминогена и образованием плазмина – сериновой протеазы [19]. Ингибирование ДПП-4 приводит к снижению образования плазмина, который в норме расщепляет BP180. Таким образом, происходит неадекватное расщепление BP180 с последующим нарушением функции и повышением антигенности продукта расщепления BP180 [19, 20].

Многочисленные исследования продемонстрировали более тесную связь между конкретными препаратами из класса иДПП-4 и БП, в частности вилдаглиптином и линаглиптином [21]. Высказано предположение, что более выраженная связь с БП наблюдается при использовании вилдаглиптина и линаглиптина вследствие их большего объема распределения, а также меньшей селективности в отношении фермента ДПП-4 и большей в отношении ДПП-8 и ДПП-9. ДПП-9 относится к внутриклеточным протеазам, способствующим активации Т-клеток, что приводит к развитию иммунопатогенных процессов в коже с последующим формированием субэпидермальных булл [21, 22].

Однако есть данные о связи селективности иДПП-4 и развития БП. При этом воздействие иДПП-4 более высокой/специфичной селективности (тенелиглиптин, омариглиптин) ассоциировалось с более частой манифестацией БП [22]. Таким образом, в настоящее время остается неясным патогенез БП, связанный с приемом иДПП-4, а также причины того, что некоторые препараты этого класса ведут к более высокой частоте развития БП.

Некоторые цитокины (интерлейкин-2, интерферон γ) транспортируются Р-гликопротеином, являющимся продуктом гена *ABCB1*. Полиморфизмы в гене *ABCB1* могут способствовать возникновению БП. В исследовании М. Rychlik-Sych и соавт. (2018 г.) выявили, что в группе пациентов из Польши риск развития БП в 5 раз выше у пациентов с генотипом 2677ТА и в 2 раза выше у пациентов с генотипом 2677ТТ в *ABCB1* [23].

Несмотря на доказанные эффективность и безопасность иДПП-4, существует значительная варибельность гликемического ответа на прием препаратов данной группы. В последнее время все больше работ посвящено генетическим механизмам, которые вносят свой вклад в эффективность сахароснижающей терапии иДПП-4. Наиболее изученными являются ассоциации с вариантами генов рецептора ГПП-1 (*GLP1R*), транскрипционного фактора 7 подобного 2 (*TCF7L2*), гена ДПП-4 (*DPP-4*), калиевого потенциал-зависимого канала KQT-like subfamily member 1 (*KCNQ1*) [24].

GLP1R

ИДПП-4 повышают уровень эндогенного ГПП-1. Предполагается, что генетические изменения в гене, кодирующем рецептор GLP-1 (*GLP1R*), могут влиять на метаболический ответ ингибирования ДПП-4.

По данным М. Juavorsky и соавт. (2016 г.), у больных СД 2 с генотипом Ser/Ser наблюдалось меньшее снижение HbA_{1c} при лечении иДПП-4 [25]. М. Mashayekhi и соавт. (2019 г.) сообщили, что у пациентов с одной или двумя копиями аллеля дикого типа наблюдалось увеличение постпрандиальной секреции глюкозы по сравнению с испытуемыми Ser/Ser на фоне лечения ситаглиптином [26]. А. Ūrgeová и соавт. (2020 г.) по результатам исследования центральной европейской популяции из 206 пациентов с СД 2 доказали ассоциацию между плохим гликемическим контролем в ответ на 6-месячную терапию иДПП-4 и миссенс-вариантом rs6923761 в гене *GLP1R* [27]. Однако этот же полиморфизм связан с более высокой эффективностью лираглутида, к тому же отмечено, что он увеличивает потерю веса и жировой массы [27].

Другой вариант мутации rs3765467 приводит к замене глутамина на аргинин в положении 131. Показано, что у носителей минорного аллеля наблюдалось более значительное снижение уровня HbA_{1c} в процессе лечения иДПП-4 [24].

TCF7L2

Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, необходимый для обеспечения базальной и GLP1R-индуцированной пролиферации β-клеток [24]. Генетические вариации в гене *TCF7L2* влияют на эффективность терапии иДПП-4. Rs7903146 является одним из наиболее изученных полиморфизмов в гене *TCF7L2*, ассоциированных с СД 2 [24]. Показано, что у носителей аллеля Т в меньшей степени происходит снижение уровня HbA_{1c} при лечении иДПП-4 [24].

В то же время, по данным исследования М. Ferreira и соавт., носители аллеля Т более чувствительны к лечению препаратами группы аГПП-1 [28].

DPP4

Фермент, кодируемый геном *DPP4*, является молекулой-мишенью для иДПП-4, поэтому полиморфизмы гена *DPP4* могут влиять на эффективность препарата. Первое исследование, проведенное для оценки влияния гена *DPP4* на терапевтический ответ иДПП-4, не выявило значимой связи [16]. Впоследствии Wilson и соавт. продемонстрировали, что носители Т-аллеля rs2909451 и С-аллеля rs759717 имеют повышенную активность ДПП-4 при лечении ситаглиптином [26].

KCNQ1

KCNQ1 – ген, кодирующий α-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала [24]. Известно, что эти каналы играют важную роль в секреции ГПП-1 и ГИП в эндокринных клетках кишечника, а также в секреции инсулина в β-клетках поджелудочной железы [29].

Rs163184, расположенный в интроне гена *KCNQ1*, признан фактором предрасположенности к СД 2 по данным GWAS (Genome-Wide Association Studies – Полногеномные ассоциативные исследования). Ассоциация аллеля G с меньшим снижением уровня HbA_{1c} на 0,6% в сравнении с гомозиготными носителями Т-аллеля на фоне лечения иДПП-4 продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [24, 27, 29].

Другие ассоциации

Ассоциация между плохой эффективностью иДПП-4 и аллелем Т гена *KCNJ11* rs2285676 продемонстрирована в

исследованиях. Вариант rs7202877 также оказался связан с меньшим снижением уровня HbA_{1c} у носителей аллеля G при лечении иДПП-4, но не аГПП-1 [24].

Доказано, что Rs738409 в гене *PNPLA3* оказывает влияние на развитие инсулинорезистентности и диабета [30]. У носителей аллеля G, получавших лечение алоглиптином, наблюдалась положительная корреляция между снижением уровня HbA_{1c} и печеночных трансаминаз, улучшением показателей общего холестерина и триглицеридов [24].

В исследовании на тайваньской популяции обнаружено, что rs57803087 в гене *PRKD1* тесно связан с эффективностью лечения препаратами группы иДПП-4 [31].

Заключение

Полиморфизмы некоторых генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) связаны с фармакокинетикой и эффективностью иДПП-4. Растущее количество научных данных о влиянии однонуклеотидного полиморфизма диктует необходимость проведения генетического тестирования пациентов. Это позволит делать выбор в пользу наиболее эффективного и безопасного препарата в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов с СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1
БП – буллезный пемфигоид
ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
SDF-1 – стромальный клеточный фактор-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151
- Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-55. DOI:10.1016/j.ecl.2021.05.013
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
- Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710-6. DOI:10.1210/clinem/dgaa327
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):642-53. DOI:10.1038/s41574-020-0399-8

6. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019;56(6):605-17. DOI:10.1007/s00592-018-1271-3
7. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213-23. DOI:10.1002/cpt.1307
8. Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):393-401. DOI:10.1016/j.diabet.2018.01.011
9. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. 2022 Aug 26. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al, ed. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905364
10. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1972-6. DOI:10.1111/dom.13294
11. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019;10:1238. DOI:10.3389/fimmu.2019.01238
12. Pinto LC, Rados DV, Barkan SS, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):782. DOI:10.1038/s41598-017-19055-6
13. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013650. DOI:10.1002/14651858.CD013650.pub2
14. Men P, He N, Song C, Zhai S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017;43(6):493-500. DOI:10.1016/j.diabet.2017.05.013
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69-79. DOI:10.1001/jama.2018.18269
16. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1580-91. DOI:10.1001/jama.2018.3024
17. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. DOI:10.1002/dmrr.3109
18. Sayiner ZA, Okyar B, Kısacık B, et al. DPP-4 inhibitors increase the incidence of arthritis/arthralgia but do not affect autoimmunity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(4):473-6. DOI:10.4183/aeb.2018.473
19. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00224. DOI:10.2340/00015555-3457
20. Jedlowski PM, Jedlowski MF, Fazel MT. DPP-4 Inhibitors and Increased Reporting Odds of Bullous Pemphigoid: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2006 to 2020. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):891-900. DOI:10.1007/s40257-021-00625-4
21. Arai M, Shirakawa J, Konishi H, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A disproportionality analysis based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care.* 2018;41(9):e130-2. DOI:10.2337/dc18-0210
22. Carnovale C, Mazhar F, Arzenton E, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic/pharmacokinetic assessment through an analysis of the viginbase*. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1099-108. DOI:10.1080/14740338.2019.1668373
23. Rychlik-Sych M, Barańska M, Dudarewicz M, et al. Haplotypes of ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), and 3435C>T (rs1045642) in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(6):515-22. DOI:10.1007/s00403-018-1842-8
24. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6842. DOI:10.3390/ijms21186842
25. Javorský M, Gotthardová I, Klimčáková L, et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:941-4. DOI:10.1111/dom.12682
26. Mashayekhi M, Wilson J, Jafarian-Kerman SR, Brown N. OR05-6 The Effect of the GLP1R Variant rs6923761 on Post-Prandial Glucose Levels during Treatment with Sitagliptin. *J Endocr Soc.* 2019;3(Suppl. 1). DOI:10.1210/js.2019-OR05-6
27. Ťrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, et al. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):317-23. DOI:10.2217/pgs-2019-0147
28. Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT, et al. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:10. DOI:10.1186/s13098-019-0401-6
29. Gotthardová I, Javorský M, Klimčáková L, et al. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:142-7. DOI:10.1016/j.diabres.2017.05.018
30. Barata L, Feitosa MF, Bielak LF, et al. Insulin Resistance Exacerbates Genetic Predisposition to Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals Without Diabetes. *Hepatol Commun.* 2019;3(7):894-907. DOI:10.1002/hep4.1353
31. Liao WL, Lee WJ, Chen CC, et al. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Oncotarget.* 2017;8(11):18050-8. DOI:10.18632/oncotarget.14951

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2023



OMNIDOCTOR.RU