

УРАТНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

© Т.С. Паневин^{1*}, О.В. Желябина¹, М.С. Елисеев¹, М.В. Шестакова²

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Гиперурикемия представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости, что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК и в результате – развитию подагры, мочекаменной болезни и других заболеваний. В ранее проведенных исследованиях отмечены частое сочетание и взаимосвязь пуринового и углеводного обменов. В связи с этим выбор препаратов для коррекции данных нарушений должен учитывать возможность сочетанного положительного влияния на уровень МК и глюкозы сыворотки. Особый интерес представляют сахароснижающие препараты с плейотропным влиянием на несколько компонентов метаболического синдрома. На сегодняшний день одной из самых часто назначаемых групп препаратов в терапии сахарного диабета 2 типа являются влияющие на уровень инкретинов ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины), которые могут быть потенциально привлекательными у пациентов с нарушением пуринового обмена, поскольку имеющиеся данные говорят о наличии у данных препаратов влияния на уровень МК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра; гиперурикемия; мочевая кислота; сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; ингибиторы дипептидилпептидазы 4; линаглиптин

URATE-LOWERING EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS

© Taras S. Panevin^{1*}, Olga V. Zhelyabina¹, Maxim S. Eliseev¹, Marina V. Shestakova²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperuricemia is an increase of uric acid (UA) concentration in blood serum >420 μmol/L in men or >360 μmol/L in women and is considered to be a common biochemical abnormality. This condition shows that the extracellular fluid is oversaturated with urates, which concentration exceeds the limit of their solubility. This fact predisposes to the formation of crystals of sodium salt of UA and results in gout, urolithiasis, and other diseases. The frequent combination and relationship between purine and carbohydrate metabolism were noted in previous studies. In this regard, the choice of drugs for correcting these disorders should consider the possibility of a combined positive effect on the UA and serum glucose levels. The hypoglycemic drugs with pleiotropic effects on several metabolic syndrome components are considered to be of particular interest. Currently, one of the most frequently prescribed groups of drugs in the treatment of diabetes mellitus type 2 are dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which affect the level of incretins (gliptins). These drugs can be potentially attractive in patients with purine metabolism disorders since the available data indicate that these drugs affect UA level.

KEYWORDS: gout; hyperuricemia; uric acid; type 2 diabetes; insulin resistance; DPP4 inhibitors; linagliptin

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК и в результате – развитию подагры, мочекаменной болезни (МКБ) и других заболеваний [1]. В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее возникновения [2]. Кроме того, как ГУ, так и подагра ассоциированы с развитием арте-

риальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом, в том числе такими его компонентами, как сахарный диабет 2 типа (СД2) и дислипидемия [3]. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 20% [4].

Большое значение в генезе ГУ и подагры имеет генетическая предрасположенность, обусловленная прежде всего недостаточной экскрецией почками МК преимущественно за счет увеличения ее реабсорбции. Также факторами риска ГУ являются артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, и их коррекция – важнейшая



составляющая терапии [5]. Помимо изменения пищевого рациона и образа жизни, показаний к назначению уратснижающих препаратов – ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков, препаратов пеглитированной уриказы, рекомендации по лечению подагры и асимптоматической гиперурикемии включают возможность применения препаратов, для которых снижение сывроточного уровня МК относится к плейотропным эффектам (лозартан, фенофибрат, статины) [6]. Данный перечень, безусловно, не полон и может быть расширен, в том числе, за счет некоторых сахароснижающих препаратов [7, 8], что тем более важно исходя из высокой частоты сочетания подагры и СД2.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В популяционных исследованиях отмечено, что сочетание подагры и ГУ с нарушениями углеводного обмена встречается очень часто. Так, в исследовании на основе Framingham Heart Study рассчитанный относительный риск (ОР) развития СД2 последовательно увеличивался, начиная с самых низких значений сывроточного уровня (МК <5 мг/дл), составив 1,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,28] для повышения уровня МК сывротки всего на 1 мг/дл, независимо от других факторов [9]. Согласно результатам исследования NHANES III, вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией [33,1%; 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%; 95% ДИ 9,9–11,8 соответственно] [10]. По результатам прицельного обследования 195 пациентов с подагрой, проведенного в Российской Федерации, нарушения углеводного обмена были выявлены у 57,4% из них, а СД2 – у 34,3% [11]. Схожую распространенность СД2 среди пациентов с ГУ демонстрируют данные различных исследований [12].

Помимо увеличения риска развития СД2, ГУ может приводить к формированию и прогрессии у пациентов с СД2 хронической болезни почек [13]. Исследование Н. Ito и соавт. показало, что ГУ является независимым фактором риска развития диабетической макроангиопатии, где ОР атеросклероза коронарных артерий при ГУ составил 2,81 [95% ДИ 1,00–7,81], даже после поправки на пол, достижение индивидуальных целевых показателей гликемии при СД, индекс массы тела (ИМТ), дислипидемию и АГ, а также значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [14]. Обсуждается несколько возможных причин такой взаимосвязи. Так, МК может увеличивать инсулинорезистентность (ИР), ингибируя биодоступность оксида азота, что имеет важное значение для стимулированного инсулином поглощения глюкозы [15].

Хотя МК является антиоксидантом (в нормальной концентрации) и может препятствовать свободнорадикальному окислительному повреждению, высокий ее уровень, напротив, обладает прооксидантным потенциалом и служит маркером избыточных свободных радикалов и окислительного стресса [16]. Кроме того, ГУ тесно связана с другими кардиометаболическими факторами риска (ожирением, гипертонией, метаболическим синдромом и воспалением) [17], которые увеличивают вероятность развития СД2 и подагры.

Показано, что ИМТ, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов (ТГ) значительно выше у пациентов с ГУ [18]. Избыточное потребление пуринов значительно повышает риск развития ГУ, однако взаимосвязь между ожирением и сывроточным уровнем МК не ограничивается пищевыми привычками, т.к. избыточный вес часто ассоциирован с ИР, гиперинсулинемией, повышением продукции лептина, которые уменьшают почечную экскрецию МК, а также гипертриглицеридемией, которая может способствовать усилению синтеза пуринов *de novo* [19]. Кроме того, при ожирении происходит патологическое ремоделирование жировой ткани. Гипертрофированные адипоциты продуцируют большое количество адипокинов и цитокинов, среди которых фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, играющие важную роль в развитии подагрического воспаления (в первую очередь ИЛ-1 β) [20].

S.G. Bruderer и соавт. [21] сообщили, что повышение уровня HbA_{1c} было связано со снижением риска возникновения подагры. Эти результаты кажутся нелогичными, учитывая тесную связь между ГУ и метаболическим синдромом. G. Rodrigues и соавт. [22] предположили, что существует сильная связь на этапе предиабета, но не после того, как развивается СД2, и сниженный риск подагры может быть обусловлен урикозурическим эффектом гликозурии или нарушением воспалительных реакций, наблюдаемым при СД. Кроме того, меньшая заболеваемость подагрой при СД2 может быть связана с использованием метформина – наиболее частого стартового препарата для терапии СД2, механизм действия которого может быть связан с противовоспалительным эффектом путем регуляции внутриклеточных патогенетических механизмов, таких как аденозинмонофосфат (АМФ)-активирующая протеинкиназа, протеинкиназа А, γ -PPAR, а также непосредственным уратснижающим действием [23]. Вероятным механизмом, объясняющим снижение уровня МК, может быть влияние препарата на синтез свободных жирных кислот (СЖК) в печени (на 10–30%), поскольку их избыточная продукция может быть ассоциирована с синтезом пуринов *de novo*.

Кроме того, в среде с высоким содержанием МК были обнаружены активация mTOR-протеинкиназы (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих) и повышение уровня ИЛ-1 β . Моноциты являются важными экспрессорами mTOR. Активация mTOR-киназы приводит к гибели моноцитов и, таким образом, высвобождению провоспалительных цитокинов, способствуя развитию подагрического воспаления. Показано ингибирование mTOR при использовании метформина у пациентов с подагрой, что может способствовать снижению частоты возникновения новых приступов [24].

Взаимосвязь ГУ и СД2 подталкивает к поиску препаратов, обладающих одновременным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмен. На сегодняшний день большое внимание обращено в сторону ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), широко используемых для лечения СД2 и обладающих, помимо основного эффекта, урикозурическим действием за счет активации почечного транспортера GLUT9 (SLC2A9) [8].

Другой группой сахароснижающих препаратов, которые могут оказывать влияние на пуриновый обмен и аутовоспаление, являются широко используемые в лечении СД2 ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), или глиптины.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИДПП-4 НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН

ДПП представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 110 кДа, которая катализирует реакции деградации пептидов и белков. Впервые данный фермент был обнаружен более 50 лет назад на поверхности Т-лимфоцитов (CD26), прикрепленный к билипидному слою клеточной мембраны гидрофобным сегментом [25]. Ферментативная активность ДПП-4 обусловлена протеолизом N-концевых дипептидов, содержащих аминокислоты пролин или аланин во втором положении [26]. ДПП-4 участвует в расщеплении инкретинных – гормонов желудочно-кишечного тракта, регулирующих эндокринную активность поджелудочной железы и моторику ЖКТ, в частности, глюкокагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [27], с нарушением действия и уменьшением содержания которых связан патогенез СД2. Инкретины участвуют в регуляции гомеостаза глюкозы: было показано, что они играют ключевую роль в усилении стимулированной глюкозой секреции инсулина и поддержании нормальной толерантности к глюкозе. Кроме того, данные гормоны способствуют регенерации и дифференцировке новых β -клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и уменьшает аппетит [28]. Ингибирование фермента ДПП-4 способствует торможению расщепления и накоплению данных гормонов в крови, что способствует снижению ИР и нормализации уровня глюкозы. Под действием иДПП-4 отмечается 2–3-кратное повышение уровня ГПП-1. Степень ингибирования ДПП-4 не изменяется при одновременном приеме с метформином, что позволяет рассматривать возможность их комбинированного применения [29]. Другие типы ДПП также играют важную роль в организме: ДПП-8 участвует в активации Т-лимфоцитов, а ДПП-9 подавляет воспаление, защищая от развития аутовоспалительных заболеваний. Селективность ингибирования ДПП, вероятно, имеет важное значение. Так, предполагается, что назначение низко-селективных ингибиторов ДПП-4 может приводить к развитию ремиттирующего симметричного серонегативного синовита с мягким отеком (RS3PE-синдром) [30].

иДПП-4 используются для лечения СД2 с 2006 г., когда был зарегистрирован первый препарат данной группы – ситаглиптин. В зависимости от типа взаимодействия с ферментом, иДПП-4 подразделяются на пептидомиметики и непептидомиметики. К первой подгруппе относят ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин, а с 2011 г. используются непептидомиметики – алоглиптин и линаглиптин. В большинстве исследований иДПП-4 у пациентов с СД2 отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак [31].

Влияние на образование мочевой кислоты

Помимо своего влияния на углеводный обмен, ДПП-4 принимает участие в регуляции пуринового обмена, спо-

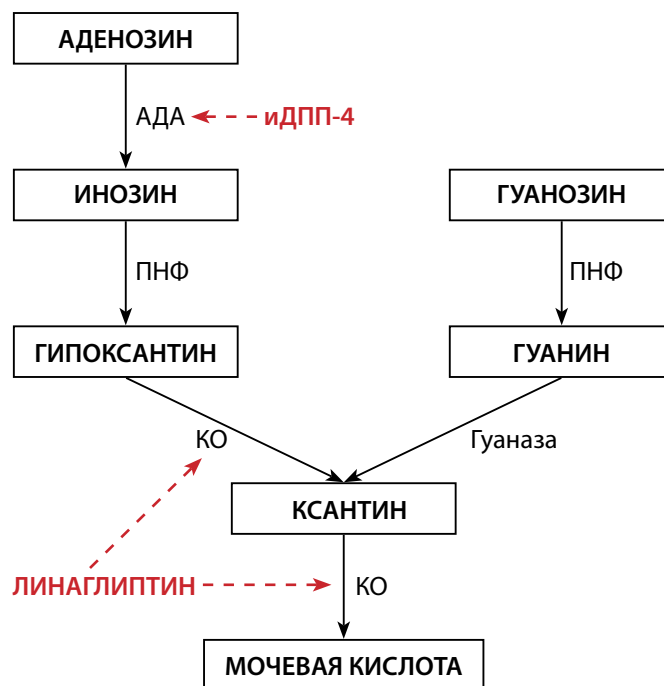


Рисунок 1. Пути катаболизма пуриновых нуклеотидов и потенциальные точки приложения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (АДА – аденозиндезаминаза; ПНФ – пуриннуклеозидфосфорилаза; КО – ксантиноксидаза).

собствуя распаду нуклеиновых кислот, конечным продуктом которых является МК. ДПП-4 способна образовывать комплекс с ферментом аденозиндезаминазой (АДА), что приводит к активации последнего [32]. АДА катализирует реакцию превращения пуринового азотистого основания аденозина в инозин, который в последующем превращается в гипоксантин, и далее, под действием фермента ксантиноксидазы (КО), в МК (рис. 1). Данный процесс может сопровождаться образованием активных форм кислорода. При отсутствии реакции дезаминирования с участием АДА, аденозин перефосфорилируется до 5-аденозинмонофосфата (5-АМФ) и аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью аденозинкиназы. В исследованиях на изолированном сердце крыс показано, что в условиях ишемии с последующей реперфузией увеличивается КО-опосредованное образование активных форм кислорода в результате увеличения повышенного количества продукта деградации АТФ – аденозина [33]. Подавление образования субстрата КО путем ингибирования активности АДА ингибировало образование свободных радикалов и сократительную дисфункцию.

Повышенная активность ДПП-4 также ассоциирована с ИР и накоплением ТГ в гепатоцитах, в особенности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [34]. ГУ также связана с НАЖБП. Таким образом, повышенная активность КО может являться составным компонентом НАЖБП за счет увеличения продукции МК. Накопление ТГ в печени ассоциировано с повышением уровня СЖК в крови [35], что, как упоминалось выше, может приводить к увеличению синтеза пуринов *de novo*. В экспериментальной модели на крысах ингибирование ДПП-4 в течение 8 недель (ситаглиптин 100 мг/кг перорально) нивелировало контрацептив-опосредованные (1,0 мкг этинилэстрадиола + 5,0 мкг левоноргестрела перорально) метаболические изменения: гипергликемию

и повышение уровня ТГ, воздействуя через АДА/КО-путь. Ингибирование ДПП-4 сопровождалось значимым снижением уровня МК и КО в печени и сыворотке, а также активности АДА и ДПП-4.

В другом исследовании, где сравнивалось влияние различных комбинаций сахароснижающей терапии (монотерапия вилдаглиптином, вилдаглиптин + метформин, метформин + Гликлазид МВ) на показатели липидного обмена, как моно-, так и комбинированная терапия вилдаглиптином в стандартных терапевтических дозах приводила к значимому снижению уровня ТГ сыворотки через 6 месяцев, тогда как у получавших комбинацию метформин + Гликлазид МВ сывороточный уровень ТГ не снижался [36].

Нефропротективный эффект

Как упоминалось ранее, ГУ ассоциирована со снижением функции почек, и наоборот, – снижение рСКФ сопровождается повышением МК сыворотки. Отмечено, что иДПП-4 могут обладать нефропротективным эффектом вне зависимости от снижения АД и глюкозы [37]. Показано, что иДПП-4 уменьшают хроническое или острое почечное повреждение по результатам нескольких экспериментальных исследований на моделях почечного повреждения у млекопитающих [38]. Отмечено, что в почечной ткани содержатся наиболее высокие концентрации ДПП-4, увеличение которой отмечается при развитии диабетической нефропатии. Экспрессия ДПП-4 и ее ферментативная активность у человека в клубочках (главным образом в подоцитах) имеют место только при патологии почек. И наоборот, обнаружено, что ДПП-4 присутствует на просветной стороне щеточной каемки проксимальных тубулярных клеток в здоровых почках человека [39]. Нефропротективное действие может также обеспечивать стимуляция рецептора ГПП-1 при помощи регуляции синтеза предсердного натрийуретического пептида и системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) [40]. В экспериментах на животных показано, что при длительной инфузии ГПП-1 увеличиваются рСКФ, экскреция натрия, а также диурез [41]. Экзогенный ГПП-1 ингибирует повреждение клеток, блокируя образование супероксида, индуцированного ангиотензином II, снижает содержание молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), ингибиторов активатора плазминогена и угнетая сигнальный путь ядерного фактора каппа В (NF-κB) в культивируемых мезангиальных клетках человека [42]. Поскольку снижение рСКФ ассоциировано с повышением сывороточного уровня МК, данный нефропротективный механизм тоже может играть положительную роль в пуриновом обмене.

Отдельный интерес у пациентов с СД2 в сочетании с ГУ/подагрой может вызывать применение комбинированной терапии иДПП-4 и ИНГЛТ-2, поскольку данные группы препаратов имеют принципиально разные механизмы как сахароснижающего, так и уратснижающего эффектов. В японском исследовании применения иДПП4 в комбинации с ингибиторами ИГЛТ-2 в течение 6 месяцев показана эффективность в плане снижения уровня МК (с $5,5 \pm 1,2$ мг/дл до $5,0 \pm 1,2$ мг/дл; $p < 0,01$) [43]. Исходные средние значения HbA_{1c} у субъектов, включенных в это исследование, находились в диапазоне 6,8–7,5%, что позволяет предположить, что пациенты показали относительно хороший контроль уровня глюкозы в крови.

Противовоспалительный эффект

Помимо непосредственного влияния на уровень МК, иДПП-4 могут представлять интерес как препараты, влияющие на аутовоспаление. Известно, что моноурат-индуцированное воспаление при подагре обусловлено активацией сигнального пути NF-κB [44] при участии Toll-подобных рецепторов (ТТР) макрофагов. Данный путь активации воспаления неспецифичен и может быть индуцирован другими патологическими агентами, например, липополисахаридом (ЛПС) клеточной стенки бактерий. Так, при сепсисе ЛПС микроорганизмов взаимодействуют с ТТР-2 и -4, что приводит к активации NF-κB. Кроме того, показано, что ДПП-4, активируя АДА, участвует также в патогенезе сепсиса [45]. В исследовании мышей HFD-CLP терапия линаглиптином способствовала уменьшению сепсис-ассоциированного поражения сердца, печени, почек и легких, угнетению пути NF-κB и экспрессии iNOS в сердце, а также снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с контрольной группой. В другом исследовании лечение ситаглиптином уменьшало воспалительный ответ, индуцированный ЛПС [46]. В исследовании A. Kabel и соавт. [47] на мышах с экспериментально-индуцированным паркинсонизмом комбинированная терапия леводопой и линаглиптином 10 мг/кг/сут приводила к снижению уровня ФНО-α, ИЛ-10, ТТР-4 и NF-κB в полосатом теле в сравнении с монотерапией леводопой. Таким образом, учитывая общность патогенетических путей, вероятно, данные положительные противовоспалительные эффекты могут иметь место и при подагрическом воспалении.

Наиболее изученным представителем данного класса препаратов в отношении влияния на пуриновый обмен является линаглиптин – иДПП-4 длительного действия с высокой селективностью в отношении к родственным ферментам ДПП-8 и ДПП-9 (так же, как ситаглиптин и алоглиптин). Данный препарат имеет умеренную пероральную биодоступность (около 30%) [48] и способствует ингибированию >80% ДПП-4 в течение 24 ч, элиминация происходит главным образом через печень. Линаглиптин подвергается высокоаффинному связыванию с ДПП-4 в почках, что обеспечивает длительное время пребывания в нефронах. Уровень ГПП-1 на фоне приема линаглиптина также увеличился примерно в три раза по сравнению с плацебо [49].

Особенностью химической структуры данного ЛС является наличие ксантинового каркаса (рис. 2), который отсутствует у других иДПП-4. Схожесть части молекулы линаглиптина с МК может обуславливать возможность

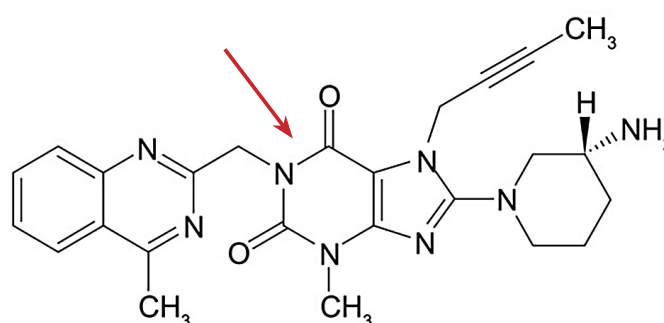


Рисунок 2. Химическая структура линаглиптина. Стрелкой указана ксантиновая часть молекулы.

его связывания с КО, осуществляя таким образом конкурентное ингибирование активности данного фермента. Показано, что линаглиптин дозозависимо ингибирует непосредственно активность КО *in vitro* и снижает сывороточный уровень МК у пациентов с СД2, а также у здоровых добровольцев [50]. Двадцать шесть пациентов с СД2 (18 мужчин и 8 женщин, средний возраст 69,4±12,4 года, средний индекс массы тела 24,7±3,6 кг/м²), у которых сывороточный уровень МК был равен или превышал нижний предел нормы (мужчины: ≥4 мг/дл, женщины: ≥3 мг/дл) были включены в проспективное открытое 24-недельное исследование. Всем пациентам был назначен линаглиптин в стандартной дозировке (5 мг/сут). В течение всего периода наблюдения, исследуемые не модифицировали образ жизни, пищевые привычки и медикаментозную терапию сопутствующих состояний. Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, инсультом и любыми острыми инфекциями в течение последних 6 месяцев, применяющие инсулинотерапию или уратснижающую терапию. Терапия линаглиптином в течение 24 недель не только улучшала показатели углеводного обмена, такие как уровень глюкозы в плазме натощак, постпрандиальный уровень гликемии через 2 ч после завтрака и HbA_{1c}, но также приводила к снижению систолического и диастолического АД и сывороточного уровня МК вне зависимости от других клинических и биохимических переменных (с 5,5±1,2 мг/дл до 5,1±1,2 через 6 месяцев; $p < 0,05$). К лимитациям данного исследования следует отнести небольшой размер выборки, относительно высокую концентрацию линаглиптина в части исследования *in vitro*, а также отсутствие сравнения с другими иДПП-4, не имеющими ксантинового каркаса в своей структуре.

В экспериментах на животных показано, что линаглиптин уменьшал размер инфаркта после ишемии/реперфузии миокарда у «недиабетических» крыс и ингибировал ишемическое повреждение головного мозга, вызванное преходящей окклюзией средней мозговой артерии как у нормальных, так и у «диабетических» мышей [51]. Учитывая патологическую роль КО-опосредованной генерации окислительного стресса при ишемии/реперфузионном повреждении, можно предположить, что линаглиптин может защищать от повреждения органов при диабете именно благодаря ингибированию КО.

Отдельный интерес линаглиптин представляет для пациентов с нефропатией, в том числе диабетической, поскольку это наиболее мощный и единственный иДПП-4, который не выводится почками, а также имеет наибольший объем распределения. Эти свойства позволяют линаглиптину проникать в почечную ткань и приводить к устойчивому связыванию с ДПП-4. На животных моделях с заболеваниями почек линаглиптин оказывал множество нефропротективных эффектов, включая уменьшение альбуминурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, независимо от изменений ГПП-1 и уровня глюкозы. На молекулярном уровне линаглиптин предотвращал профиброзный эндотелиально-мезенхимальный переход, нарушая взаимодействие между мембраносвязанным ДПП-4 и интегрином $\beta 1$, улучшал эндотелиальную дисфункцию и демонстрировал антиоксидантные эффекты. В мышинной модели СД монотерапия линаглиптином предотвращала формирование гломерулосклероза и уменьшала окислительный стресс почечной

ткани, а комбинация линаглиптина и блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана снижала альбуминурию в большей степени, чем монотерапия телмисартаном [52]. На крысиной модели СД 1 типа с повышенным уровнем ДПП-4 сыворотки линаглиптин независимо от нормализации уровня гликемии снижал концентрацию конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), а также уменьшал альбуминурию, лимфоцитарную инфильтрацию в клубочках [53]. Схожие результаты были получены в экспериментальной мышинной модели СД2: линаглиптин уменьшал альбуминурию и повреждение почек вне зависимости от уровня гликемии [54]. Отмечено ингибирующее влияние линаглиптина на тубулоинтерстициальный фиброз на мышинной модели диабетической нефропатии [55]. В последующем показано, что линаглиптин снижал альбуминурию у мышей с СД при наличии рецепторов к ГПП-1 (ГПП1-Р +/-), но не при их отсутствии (ГПП1-Р -/-) [56].

В исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов CARMELINA с целью изучения долгосрочного влияния линаглиптина у пациентов с СД2 показано, что у 8,8–9,4% пациентов, получавших линаглиптин, имелись лучшие почечные исходы [57]. В другой публикации по результатам того же исследования CARMELINA, которая включала 6979 пациентов, отмечено, что линаглиптин по сравнению с плацебо значимо не влиял на рСКФ или соотношение альбумин-креатинин в моче [58]. Точно так же лечение ситаглиптином для 14 671 пациента не выявило значительных клинических изменений ни в альбуминурии, ни в рСКФ [59].

В целом линаглиптин характеризуется высокой переносимостью в дозах, превышающих максимальные суточные более чем в 100 раз [60]. К наиболее частым побочным эффектам относятся головная боль (21%), гриппоподобное острое респираторное заболевание (ОРЗ) (11%) и тошнота (4%).

Таким образом линаглиптин, в отличие от остальных иДПП-4, может оказывать уратснижающее действие, вероятно, через двойной механизм, ингибируя активность ДПП-4 и ее связывание с АДА с последующим повышением уровня аденозина и снижением доступности субстратов для КО, а также непосредственно ингибируя активность КО благодаря наличию в химической структуре пуринового кольца. Положительное влияние линаглиптина и других иДПП-4 на почки у людей предстоит проверить в последующих исследованиях. Можно предположить, что, помимо непосредственного действия иДПП-4, положительное влияние на почечную функцию может быть обусловлено уратснижающим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иДПП-4 являются эффективной и часто назначаемой группой сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2. Вышеописанные положительные эффекты в отношении пуринового обмена, а также влияние на аутовоспаление могут быть потенциально полезны у пациентов с коморбидностью СД2 и подагры. Представляется интересным изучение влияния иДПП-4 на уровень МК у пациентов, уже получающих традиционные ингибиторы КО, поскольку АДА участвует в реакциях катаболизма только аденозина (то есть половины всех пуриновых азотистых

оснований). Кроме того, дополнительное ингибирование синтеза МК может быть полезно у пациентов, получающих аллопуринол, поскольку при использовании данного препарата может иметь место эффект ускользания из-под ингибирования КО. Однако для оценки реальной эффективности данной группы необходимы крупные проспективные рандомизированные исследования. Комбинированная сахароснижающая терапия метформин+иДПП-4+иНГЛТ-2 также представляет интерес для пациентов с СД2 и подагрой в связи с многонаправленным влиянием на пуриновый обмен и подагру.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Паневин Т.С. – написание, редактирование текста; Желябина О.В. – написание, редактирование текста; Елисеев М.С. – редактирование текста; Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Желябина О.В., Елисеев М.С. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии // *Современная ревматология*. — 2019. — Т. 13. — №4. — С. 137–142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern rheumatology journal*. 2019;13(4):137–142. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-137-142>
- Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388–396. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>
- Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, et al. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(3):132–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.003>
- Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;79(1):31–38. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- Елисеев М.С. Подагра. В кн.: Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 253–264. [Eliseev MS. Podagra. In: Nasonov EL. *Revmatologiya. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253–264. (In Russ.)]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность // *Клиническая медицина*. — 2009. — Т. 87. — №7. — С. 41–46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudyaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine*. 2009;87(7):41–46. (In Russ.)]
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №5. — С. 110–118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Therapeutic archive*. 2020;92(5):110–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>
- Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of Type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010;123(10):957–961. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.027>
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22466>
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности // *Терапевтический архив*. — 2010. — Т. 82. — №5. — С. 50–54. [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: Detection rate and clinical features. *Therapeutic Archive*. 2010;82(5):50–54. (In Russ.)]
- Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(6):499–506. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12911>
- Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014;15:122. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>
- Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with Type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27817. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027817>
- Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.13-247148>
- Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151. doi: <https://doi.org/10.2174/138161205774913255>
- Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. doi: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08998>
- Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of Type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl_2):S151–S156. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-s301>
- Zhang Y, Wei F, Chen C, et al. Higher triglyceride level predicts hyperuricemia: A prospective study of 6-year follow-up. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):185–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.009>
- Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при подагре // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — Т. 56. — С. 41–48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Rheumatology science and practice*. 2018;56:41–48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-48>
- Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651–1658. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>
- Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2090–2094. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130013>
- Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine proinflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13:34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0142-3>
- Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>
- Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. *Histochemie*. 1966;7(3):197–201. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00577838>
- Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, de Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40(3):209–294. doi: <https://doi.org/10.1080/713609354>

27. Deacon CF. Therapeutic Strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53(9):2181–2189. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2181>
28. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
29. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1963–1972. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990903094361>
30. Yamauchi K, Sato Y, Yamashita K, et al. RS3PE in association with dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor: report of two cases. *Diabetes Care*. 2012;35(2):e7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1995>
31. McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with Type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2012;36(2):237–244. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0706>
32. Weihofen WA, Liu J, Reutter W, et al. Crystal Structure of CD26/Dipeptidyl-peptidase IV in complex with adenosine deaminase reveals a highly amphiphilic interface. *J Biol Chem*. 2004;279(41):43330–43335. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m405001200>
33. Xia Y, Zweier JL. Substrate control of free radical generation from xanthine oxidase in the postischemic heart. *J Biol Chem*. 1995;270(32):18797–18803. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.32.18797>
34. Itou M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2298–2306. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2298>
35. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118(3):829–838. doi: <https://doi.org/10.1172/jci34275>
36. Исмаилова Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // *Кардиология в Беларуси*. — 2016. — №1. — С. 138–147 [Ismailova GA. Vliyanie ingibitorov dipetidilpeptidazy-4 na pokazateli lipidnogo obmena u patsientov s sakharным diabetom 2-go tipa v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Kardiologiya v Belarusi*. 2016;(1):138–147. (In Russ.)]
37. Hasan AA, Hocher B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(1):R1–R10. doi: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0005>
38. Nistala R, Habibi J, Lastra G, et al. Prevention of obesity-induced renal injury in male mice by DPP4 inhibition. *Endocrinology*. 2014;155(6):2266–2276. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1920>
39. Stange T, Kettmann U, Holzhausen HJ. Immunoelectron microscopic demonstration of the membrane proteases aminopeptidase N/CD13 and dipeptidyl peptidase IV/CD26 in normal and neoplastic renal parenchymal tissues and cells. *Eur J Histochem*. 2000;44(2):157–164.
40. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(3):197–207. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9287-7>
41. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21(6):1125–1135. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00012>
42. Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvasc Res*. 2012;84(3):395–398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.06.008>
43. Kusunoki M, Natsume Y, Miyata T, et al. Effects of concomitant administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with Type 2 diabetes showing relatively good glycemic control under treatment with a sodium glucose Co-Transporter 2 inhibitor. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(12):704–709. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0585-0145>
44. Conlon BA, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):14–20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02591.x>
45. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26 / dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(1):1–21. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
46. Lin CH, Lin CC. Sitagliptin attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide - stimulated cardiomyocytes via nuclear factor-kB pathway inhibition. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2609–2615. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3255>
47. Kabel AM, Omar MS, Alhadhrami A, et al. Linagliptin potentiates the effect of L-dopa on the behavioural, biochemical and immunohistochemical changes in experimentally-induced Parkinsonism: Role of toll-like receptor 4, TGF-β1, NF-κB and glucagon-like peptide 1. *Physiol Behav*. 2018;188:108–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.028>
48. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;19(1):133–140. doi: <https://doi.org/10.1517/13543780903463862>
49. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(8):786–794. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01046.x>
50. Yamagishi S, Ishibashi Y, Ojima A, et al. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550–552. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.023>
51. Darsalia V, Ortsater H, Olverling A, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride. *Diabetes*. 2012;62(4):1289–1296. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0988>
52. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):119–130. doi: <https://doi.org/10.1159/000341487>
53. Nakashima S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi SI. Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis. *Horm Metab Res*. 2014;46(10):717–721. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371892>
54. Sharkovska Y, Reichetzedler C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J Hypertens*. 2014;32(11):2211–2223. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000328>
55. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes*. 2014;63(6):2120–2131. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1029>
56. Takashima S, Fujita H, Fujishima H, et al. Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2016;90(4):783–796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.012>
57. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
58. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with Type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–361. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038352>
59. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304–2310. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1415>
60. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(10):1171–1178. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270008323753>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паневин Тарас Сергеевич**, врач [**Taras S. Panevin**, MD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Желябина Ольга Владимировна, м.н.с. [Olga V. Zhelyabina, MD, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>; eLibrary SPIN: 8038-6195; e-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maxim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>;

eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 3482-7651; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 349–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12412>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12412>