

DPP-4抑制剂在2型糖尿病中的研究进展

刘 玲¹, 冷 羽^{2*}, 李 志², 陈 磊¹, 彭渝涵¹, 沈怡帆¹

¹贵州中医药大学护理学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2025年6月23日; 录用日期: 2025年7月17日; 发布日期: 2025年7月28日

摘 要

本文综述了二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂在2型糖尿病(T2DM)治疗中的临床应用及其研究进展。DPP-4抑制剂通过抑制DPP-4酶活性, 提高内源性胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)水平, 进而促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放, 实现有效降低血糖。本文探讨了DPP-4抑制剂的作用机制、临床应用效果、安全性及未来研究方向, 旨在为T2DM的治疗提供新的思路。

关键词

DPP-4抑制剂, 二肽基肽酶抑制剂, 2型糖尿病

Research Progress of DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus

Ling Liu¹, Yu Leng^{2*}, Zhi Li², Lei Chen¹, Yuhan Peng¹, Yifan Shen¹

¹College of Nursing, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jun. 23rd, 2025; accepted: Jul. 17th, 2025; published: Jul. 28th, 2025

Abstract

This article reviews the clinical application and research progress of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). DPP-4 inhibitors can increase the level of endogenous glucagon like peptide-1 (GLP-1) by inhibiting DPP-4 enzyme activity, thereby promoting insulin secretion, inhibiting glucagon release, and effectively reducing blood glucose. This article discusses the mechanism of action, clinical application effect, safety and future research

*通讯作者。

文章引用: 刘玲, 冷羽, 李志, 陈磊, 彭渝涵, 沈怡帆. DPP-4 抑制剂在 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 护理学, 2025, 14(7): 1297-1303. DOI: 10.12677/ns.2025.147172

direction of DPP-4 inhibitors, aiming to provide new ideas for the treatment of T2DM.

Keywords

DPP-4 Inhibitor, Dipeptidyl Peptidase Inhibitor, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)已成为 21 世纪全球范围内最严峻的公共卫生挑战之一[1]。其患病率持续攀升,对医疗系统和社会经济造成了难以估量的负担。国际糖尿病联盟(IDF)最新数据显示,全球约十分之一的成人患有糖尿病,其中 T2DM 占主导地位(>90%),且数量仍呈快速增长趋势。糖尿病及其慢性并发症,如心血管疾病、糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变以及下肢血管病变等,是导致患者残疾、生活质量下降和过早死亡的主要原因,进一步加剧了医疗资源的消耗[2]。尽管现有的降糖治疗策略不断完善,如二甲双胍、磺脲类、胰岛素等,但在临床实践中仍面临诸多挑战:包括血糖控制达标率不理想、胰岛素治疗或某些促泌剂相关的低血糖风险、部分药物导致的体重增加以及长期治疗过程中的依从性问题等。这些挑战凸显了研发更安全、有效且便利的新型降糖药物的迫切需求。

T2DM 的核心病理生理机制涉及胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能进行性减退。传统观念侧重胰岛素抵抗,但 β 细胞功能缺陷在疾病发生、发展及血糖失控中扮演着决定性角色[3]。近年来,肠道激素在糖代谢调控中的作用日益受到重视。肠促胰素效应(Incretin Effect)是指口服葡萄糖比静脉注射葡萄糖能刺激更多胰岛素分泌的生理现象[4]。在人体内,这一效应主要由两种重要的肠源性激素介导:胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) [5]。进食后, GLP-1 和 GIP 自肠道 L 细胞和 K 细胞释放入血,发挥多重降糖作用:以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素、延缓胃排空、增加饱腹感进而减少摄食[6]。值得注意的是,在 T2DM 患者中,这种肠促胰素效应显著减弱,表现为 GLP-1 分泌减少且生物活性受损,而 GIP 的促胰岛素作用也明显下降,这被认为是导致患者餐后高血糖的重要因素之一[7]。

对肠促胰素效应减弱机制的深入研究揭示了导致其活性受损的关键环节:体内分泌的 GLP-1 和 GIP 可迅速被广泛存在的一种丝氨酸蛋白酶——二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)降解失活[8]。DPP-4 通过切割 GLP-1 和 GIP 氨基末端的前两个氨基酸(组氨酸-丙氨酸和酪氨酸-丙氨酸),使其由具有生物活性的完整形式转化为无活性的截短形式。这一过程极为迅速,导致完整 GLP-1 在血液循环中的半衰期极短,通常不足 2 分钟。因此, DPP-4 酶被确认为调节内源性肠促胰素水平和活性的关键负调控因子,其活性过高或作用增强是削弱 T2DM 患者肠促胰素效应的关键因素之一。

基于对 DPP-4 酶在肠促胰素降解中核心作用的认知,一个开创性的治疗策略应运而生:通过选择性抑制 DPP-4 酶的活性,减少内源性 GLP-1 和 GIP 的降解,从而延长并增强其生理作用,改善 T2DM 患者的血糖控制[9]。这一策略催生了一类新型口服降糖药物——DPP-4 抑制剂。与传统药物直接作用于胰岛、肌肉、肝脏或胃肠道不同, DPP-4 抑制剂的作用机制具有独特性:它并非直接替代或补充外源激素,而是通过作用于调节肽(肠促胰素)的降解酶系统,间接“放大”患者自身的内源性肠促胰素信号通路。

2. DPP-4 抑制剂的作用机制

2.1. DPP-4 与 GLP-1 和 GIP 的关系

DPP-4, 也被称为二肽基肽酶-4 或 CD26, 是一种在人体中广泛分布的丝氨酸蛋白酶。它主要在多种组织(如肾脏、小肠、肝脏和免疫细胞)的细胞膜上表达, 发挥着重要的生理功能。在二型糖尿病的发病机制中, DPP-4 起着关键作用。它负责降解体内的 GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)和 GIP (葡萄糖依赖性促胰岛素多肽)这两种重要的肠促胰岛素。GLP-1 和 GIP 能够刺激胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素的释放, 并促进胰岛 β 细胞的增殖和分化, 从而维持血糖水平的稳定。

2.2. DPP-4 抑制剂的具体作用机制

DPP-4 抑制剂的核心作用机制在于抑制 DPP-4 酶活性, 从而延长肠促胰岛素(包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP))在体内的半衰期, 减少其降解, 有效增加这两种激素的循环浓度[10]。GLP-1 和 GIP 水平升高带来多重生理效应: 第一, 促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌——GLP-1 和 GIP 通过作用于胰岛 β 细胞上的受体, 刺激胰岛素的合成与释放; 这种促分泌作用随血糖水平升高而增强, 有助于在餐后血糖升高时有效降低血糖, 而低血糖风险较低[11]。第二, 抑制胰高血糖素分泌——主要通过增加 GLP-1 水平介导, 其作用于胰岛 α 细胞, 抑制能够升高血糖的胰高血糖素的分泌[12]。第三, 影响胃排空和食欲——GLP-1 可显著延缓胃排空速率, 延长食物在胃内停留时间, 从而降低餐后血糖峰值; 同时, GLP-1 作用于中枢神经系统, 可降低食欲并减少食物摄入量[13]。此外, 该类药物还具有其他潜在益处: GLP-1 可能促进胰岛 β 细胞增殖并改善其功能, 有利于长期血糖控制; 同时, DPP-4 抑制剂还可能通过抑制肠道脂蛋白分泌等途径, 降低餐后高血脂, 发挥潜在的心脏保护作用。

3. DPP-4 抑制剂的分类与特点

DPP-4 抑制剂按其服药频率可分为日制剂和周制剂。日制剂需每日服用, 常见的有西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、吉格列汀、替格列汀等(通常一日 1 次给药), 但其中维格列汀需要一日给药 2 次。周制剂则服药频率更低(如奥格列汀、曲格列汀), 可能带来更好的患者依从性。此外, 市面上还有将 DPP-4 抑制剂(如西格列汀、维格列汀、阿格列汀)与二甲双胍组合而成的多种复方制剂(如西格列汀二甲双胍片、二甲双胍维格列汀片、阿格列汀二甲双胍片)。这些复方制剂不仅药物组合多样, 规格也各不相同, 因此不同组合规格的用法用量也需特别注意区分。

4. DPP-4 抑制剂的临床应用

4.1. 单药治疗

DPP-4 抑制剂单药治疗主要适用于新诊断的 T2DM 非肥胖病人, 以及用饮食和运动治疗血糖控制不理想的患者。对于有二甲双胍禁忌证或不耐受的 T2DM 患者, DPP-4 抑制剂也可作为单药起始治疗的选择。DPP-4 抑制剂能够降低糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 通常可降低 0.5%~1.0%。它既可降低餐后血糖, 又可降低空腹血糖, 且基线 HbA1c 水平越高, 降低血糖和 HbA1c 的绝对幅度越大。

高广艺[14]收集了 200 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 根据用药不同(西格列汀、维格列汀)进行分组, 结果表明 DPP-4 抑制剂能有效降低空腹血糖和餐后 2 小时血糖, 且降低餐后 2 小时血糖的疗效更佳; 用药前空腹血糖值越高、糖尿病病程越短, DPP-4 抑制剂降低空腹血糖的疗效越佳; 用药餐餐后 2 小时血糖值越高, 甘油三酯越低、糖尿病病程越短, DPP-4 抑制剂降低餐后 2 小时血糖的疗效越佳。临床研究显示, 在 T2DM 患者中, DPP-4 抑制剂西格列汀疗效确切, 低血糖发生率低, 不增加体重[15]。西格列汀单药疗效不劣于二甲双胍, 且胃肠道不良反应更低, 两组的安全性、耐受性均较好[7]。多项研究表明,

DPP-4 抑制剂单药治疗 T2DM 能够显著降低血糖水平, 且低血糖风险较低, 对体重的影响中性。

4.2. 联合治疗

4.2.1. 二甲双胍联合 DPP4 抑制剂

二甲双胍是一种有机化合物, 也是治疗 2 型糖尿病的一线药物, 首选用于单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的 2 型糖尿病, 特别是肥胖的 2 型糖尿病。它主要通过以下方式发挥降糖作用: 减缓肝脏的糖合成, 减少肝糖输出; 增加肌肉细胞等周围组织对糖的摄取和利用, 提高糖的利用率; 增强组织对胰岛素的敏感度, 降低胰岛素抵抗, 从而减少胰岛素的需要量。杨莉[16]研究表明, 在 2 型糖尿病患者中采用吡格列酮二甲双胍联合 DPP4 抑制剂治疗, 能有效降低患者的血糖, 减轻机体氧化应激反应, 降低胰岛素抵抗, 且不会对患者体态造成影响, 无明显不良反应增加, 安全性高。

4.2.2. 磺脲类药物联合 DPP4 抑制剂

磺脲类主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素来降低血糖, 主要包括格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮等。磺脲类药物主要适用于新诊断的非肥胖型 2 型糖尿病患者, 尤其是那些经过饮食和运动治疗后血糖控制不理想的患者; 对于肥胖型 2 型糖尿病患者, 如果在使用二甲双胍等降糖药物治疗后血糖仍不能得到有效控制, 也可以考虑使用磺脲类药物。磺脲类药物通常需要在餐前 15~30 分钟服用, 以充分发挥其降糖效果。

DPP-4 抑制剂与磺脲类联合使用可增强降糖效果, 适用于磺脲类单药治疗血糖控制不佳的患者。但需注意低血糖风险, 因为磺脲类本身具有引起低血糖的副作用。适用于胰岛功能尚存的 T2DM 患者。李益明[17]的研究表明 DPP4 抑制剂联合磺脲类药物可以有效降低 2 型糖尿病患者的整体血糖水平, 明显缩短治疗期。

4.2.3. 胰岛素联合 DPP4 抑制剂

胰岛素联合 DPP-4 (二肽基肽酶 4) 抑制剂是一种有效的糖尿病治疗方案, 尤其适用于 2 型糖尿病患者, 联合使用具有有效控制血糖、减少胰岛素剂量、降低低血糖风险、不增加体重的优势。胰岛素是由胰脏内的胰岛 β 细胞受内源性或外源性物质刺激而分泌的一种蛋白激素。DPP4 抑制剂属于一种新型的促胰岛素降糖药, 能够快速提高内源性胰高血糖素样态以及葡萄糖依赖性, 保证胰岛素快速释放。王汝女等[18]人认为, 基础胰岛素联合利格列汀治疗糖尿病肾病的整体效果优于胰岛素联合瑞格列奈, 建议优先应用。

5. DPP-4 抑制剂的安全性

5.1. DPP-4 抑制剂的潜在保护作用

二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂除有效控制血糖外, 研究发现其在多个方面可能具有潜在的器官保护效应。心血管保护方面, 该类物质可通过稳定血糖间接减轻高糖损伤, 代表性药物西格列汀被证实可通过减轻心肌缺血再灌注损伤, 表现为减少心肌酶释放、缩小心肌梗死面积以及降低氧化应激水平, 从而对心肌组织提供潜在保护[19]。此外, 其对糖尿病状态下冠脉内皮细胞凋亡的调控显示积极作用, 其机制可能涉及增强腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化水平。在糖尿病视网膜病变(DR)防治中, 多项实验及临床研究表明 DPP-4 抑制剂在有效控糖的同时, 对 DR 的发生或进展也显示出潜在保护效果, 其机制可能与改善血管内皮功能、减轻炎症反应及调节血管内皮生长因子(VEGF)水平等有关[20]。值得注意的是, DPP-4 抑制剂的潜在作用范围不仅限于糖尿病核心并发症, 例如有研究利用新型 DPP-4 抑制剂 DC291407 在小鼠非酒精性脂肪肝(NAFLD)模型中观察到肝损伤减轻和纤维化改善的现象[21], 但这提示了其在

他领域探索的可能性，其临床意义仍需更多高质量研究验证。

5.2. DPP-4 抑制剂的安全性争议点

尽管 DPP-4 抑制剂整体耐受性良好，但其特定安全性问题，特别是心衰风险升高、胰腺炎风险以及潜在的骨折风险，在学术界和临床应用中引发广泛关注。关于心力衰竭(HF)风险，大型心血管结局研究(CVOT)揭示出重要的品种差异：其中 SAVOR-TIMI 53 研究明确报告了沙格列汀在已有心血管疾病或高危因素的 2 型糖尿病(T2DM)患者中显著增加因心衰住院的风险[22]。基于此，监管机构(如美国 FDA)发布了安全警示，沙格列汀禁用于伴有心力衰竭(尤其 NYHA III-IV 级)的患者，对于存在显著心衰风险的患者也需慎用或避免使用。而其他 DPP-4 抑制剂如阿格列汀(EXAMINE 研究)、维格列汀(VIVID 研究)和西格列汀(TECOS 研究)并未在该类研究中显示出一致的因心衰住院风险显著增加信号[23]。在胰腺炎风险方面，上市后报告和一些观察性研究发现 DPP-4 抑制剂使用者急性胰腺炎发生率有所升高，促使监管机构在说明书中加入相关警告[24] [25]。虽然大型 CVOT 中急性胰腺炎发生率整体较低且组间差异无统计学意义，但鉴于其严重性，临床使用时仍需提高警惕，建议告知患者胰腺炎相关症状(如持续剧烈腹痛、呕吐)，并在出现可疑症状时立即停药就医[25]。此外，针对骨折风险，部分观察性研究和荟萃分析提示长期使用某些 DPP-4 抑制剂(如西格列汀、维格列汀)可能与轻微增加的髌部及其他部位骨折风险相关，其机制可能与影响骨代谢或间接因素(如跌倒)有关，但目前大型随机对照试验(如 TECOS)的数据对此尚未提供一致的确切证据[26] [27]。因此，对于高龄、存在骨质疏松或既往骨折史的 T2DM 患者，在选择治疗方案时应评估该潜在风险。

6. 结论

DPP-4 抑制剂作为基于肠促胰素效应开发的新型口服降糖药物，通过特异性抑制 DPP-4 酶活性，显著延长内源性 GLP-1 和 GIP 的半衰期，发挥葡萄糖浓度依赖性的降糖作用。临床研究证实，该类药物可使 HbA1c 降低 0.5%~1.0%，在单药治疗中疗效与二甲双胍相当但胃肠道不良反应更少，在联合治疗中与二甲双胍、磺脲类及胰岛素等药物均展现出良好的协同效应。其独特的降糖机制带来多重优势：低血糖风险显著低于胰岛素促泌剂，体重中性影响区别于噻唑烷二酮类药物，胃肠道耐受性优于 GLP-1 受体激动剂，口服给药方式较注射制剂更具便利性。

本研究的局限性主要体现在：首先，现有临床研究随访期多数为 24~52 周，对 DPP-4 抑制剂的长期(>5 年)疗效和安全性数据仍显不足；其次，关于不同 DPP-4 抑制剂间的直接对比研究较为缺乏，难以确定各类药物的相对优势；第三，现有心血管结局研究(CVOT)主要针对已合并心血管疾病的高危人群，对低中危患者的长期心血管影响仍需更多证据；最后，基础研究揭示的潜在器官保护机制(如对 β 细胞功能保护、抗动脉粥样硬化等)尚需更多临床转化研究验证。

未来研究方向建议：1) 开展更长期的随机对照试验，评估 DPP-4 抑制剂对糖尿病微血管并发症(如视网膜病变、肾病)的预防作用；2) 加强真实世界研究，明确不同人群(如老年、肾功能不全患者)的用药差异；3) 深入探索 DPP-4 抑制剂的心血管保护机制，特别是对血管内皮功能、心肌能量代谢的影响；4) 开发新一代 DPP-4 抑制剂，提高酶抑制选择性，减少脱靶效应；5) 探索 DPP-4 抑制剂在糖尿病前期干预、非酒精性脂肪肝等代谢相关疾病中的潜在应用价值。随着精准医学的发展，基于生物标志物的个体化用药策略可能进一步提升 DPP-4 抑制剂的临床价值。

参考文献

- [1] Wulandari, N., Lamuri, A., van Hasselt, F., Feenstra, T. and Taxis, K. (2025) The Burden of Depression among Patients with Type 2 Diabetes: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **39**,

Article ID: 109004. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109004>

- [2] Muscogiuri, G., Caporusso, M., Caruso, P., Poggi, C.D., Vitale, M., Zurru, A., *et al.* (2024) Current Evidence on Gender-Related Risk Factors for Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes and Prediabetes: A Reappraisal of the Italian Study Group on Gender Difference in Endocrine Diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, **48**, 573-585. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02491-3>
- [3] Chen, Y., Jiang, Q., Xing, X., Yuan, T. and Li, P. (2024) Clinical Research Progress on β -Cell Dysfunction in T2DM Development in the Chinese Population. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **26**, 31-53. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09914-9>
- [4] 周牡娜, 肖军, 欧阳方丹, 等. 六味地黄提取物调控胰高血糖素样肽-1 的“肠促胰岛素效应”对 2 型糖尿病大鼠的影响[J/OL]. 中药药理与临床, 2025: 1-13. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20250318.004>, 2025-03-19.
- [5] 罗樱樱, 吴光雨, 纪立农. 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽/胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 Tirzepatide 对心血管系统作用的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(9): 715-720.
- [6] 杨杰, 刘大成. 胰岛素泵强化降糖与 DPP-IV 抑制剂改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的研究进展[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(13): 28-32.
- [7] 陈韬, 曹建民. 餐前负荷中食用蔬菜汁对餐后血糖和胰岛素水平的影响[C]//中国营养学会, 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 农业农村部食物与营养发展研究所, 中国科学院上海营养与健康研究所, 华中科技大学公共卫生学院. 中国营养学会第十五届全国营养科学大会论文汇编. 2022: 183.
- [8] 郭亚菊, 张勇军, 宋书贤, 等. 二肽基肽酶-IV 抑制剂对自发性 2 型糖尿病大鼠血清 GLP-1 和 GIP 的影响及调控机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(21): 2260-2265.
- [9] 谢淑贤, 刘蕾, 唐海. 替格列汀在 2 型糖尿病特殊人群中用药优势的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2368-2373.
- [10] 汪磊, 杨智荟, 郑洋, 等. 二肽基肽酶 4 的多功能性及相关药物靶点作用机制的研究进展[J/OL]. 中国药理学通报, 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1086.r.20240920.1613.010.html>, 2024-10-22.
- [11] 路璐. DPP-4 抑制剂对心肌缺血再灌注损伤的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2020.
- [12] 陈伟林, 林小燕. 基础胰岛素联合 DPP4 抑制剂或磺脲类药物在糖尿病肾病患者血糖控制中的疗效与安全性分析[J]. 世界复合医学, 2020, 6(7): 167-168+171.
- [13] 何筱莹, 李延兵. DPP-4 抑制剂的降糖作用机制[J]. 药品评价, 2012, 9(34): 17-19+23.
- [14] 高广艺. DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病患者的短期疗效及其影响因素的分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [15] 谷志超, 曲超, 石岩, 等. DPP4 抑制剂与中医药防治糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 194-197.
- [16] 杨莉, 张大伟. 吡格列酮二甲双胍联合 DPP4 抑制剂对 2 型糖尿病患者血糖控制及体态的影响[J]. 河北医药, 2022, 44(23): 3626-3629.
- [17] 李益明. DPP-4 抑制剂的独特作用机制: 胰岛 α 、 β 细胞双调节作用[J]. 药品评价, 2014, 11(7): 21-25.
- [18] 王汝龙, 母义明, 胡欣. 2 型糖尿病治疗的新选择——DPP-4 抑制剂[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(8): 702-704.
- [19] Sotoudehian, M., Mirahmadi, S., Salehi Darjani, P., Moradi, M., Pirhayati, M., Dakkali, M.S., *et al.* (2025) Sitagliptin, Diabetes Mellitus, and Heart Failure: An In-Depth Review of Sitagliptin Therapy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetology International*, **16**, 237-256. <https://doi.org/10.1007/s13340-025-00800-6>
- [20] Zong, Y., Wang, X., Zhang, Y., Tan, N., Zhang, Y., Li, L., *et al.* (2023) Sitagliptin Ameliorates Creb5/lncRNA Ensmust00000213271-Mediated Vascular Endothelial Dysfunction in Obese Mice. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **38**, 679-691. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07436-1>
- [21] Hwang, H., Jung, T.W., Kim, B., Hong, H.C., Seo, J.A., Kim, S.G., *et al.* (2015) A Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Improves Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by AMPK-Dependent and JNK-Dependent Inhibition of LECT2 Expression. *Biochemical Pharmacology*, **98**, 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.08.098>
- [22] Scirica, B.M., Bhatt, D.L., Braunwald, E., Steg, P.G., Davidson, J., Hirshberg, B., *et al.* (2013) Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1307684>
- [23] White, W.B., Cannon, C.P., Heller, S.R., Nissen, S.E., Bergenstal, R.M., Bakris, G.L., *et al.* (2013) Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1327-1335. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1305889>

-
- [24] Yang, Y., Kornelius, E., Wang, Y., Lo, S. and Huang, C. (2024) Association of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor and Recurrent Pancreatitis Risk among Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1341363. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1341363>
- [25] Lee, M., Sun, J., Han, M., Cho, Y., Lee, J., Nam, C.M., *et al.* (2019) Nationwide Trends in Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk among Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Receiving Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *Diabetes Care*, **42**, 2057-2064. <https://doi.org/10.2337/dc18-2195>
- [26] Chai, S., Liu, F., Yang, Z., Yu, S., Liu, Z., Yang, Q., *et al.* (2022) Risk of Fracture with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, or Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Combining 177 Randomized Controlled Trials with a Median Follow-Up of 26 Weeks. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 825417. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.825417>
- [27] Yang, J., Huang, C., Wu, S., Xu, Y., Cai, T., Chai, S., *et al.* (2017) The Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Bone Fracture among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, **12**, e0187537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187537>