

# 二肽基肽酶4抑制剂对老年2型糖尿病合并动脉粥样硬化调节作用的研究进展

赵泽洋, 杨青岩\*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

## 摘要

二肽基肽酶4抑制剂近年来已在临床上广泛应用。越来越多的证据表明二肽基肽酶4抑制剂在2型糖尿病治疗中除了降血糖作用外, 还具有对心血管系统的保护调节作用, 临床中特别是对老年2型糖尿病合并动脉粥样硬化患者的治疗有一定的作用, 但目前对二肽基肽酶4抑制剂在心血管方面的调节作用研究方面争议较大, 本文就二肽基肽酶4抑制剂对动脉粥样硬化调节作用的研究进展进行总结和论述。

## 关键词

二肽基肽酶4抑制剂, 老年2型糖尿病, 动脉粥样硬化, 老年2型糖尿病合并动脉粥样硬化

# Research Progress of Dipeptidyl Eptidase 4 Inhibitors in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Atherosclerosis

Zeyang Zhao, Qingyan Yang\*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 3<sup>rd</sup>, 2023; published: Aug. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors have been widely used in clinical practice in recent years. More

\*通讯作者。

文章引用: 赵泽洋, 杨青岩. 二肽基肽酶4抑制剂对老年2型糖尿病合并动脉粥样硬化调节作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12393-12400. DOI: 10.12677/acm.2023.1381737

and more evidence has shown that dipeptidyl peptidase 4 inhibitors have a protective regulatory effect on the cardiovascular system in addition to hypoglycemic effect in the treatment of type 2 diabetes mellitus, especially in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerosis. However, the research on the regulatory effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on cardiovascular aspects is controversial. In this paper, the research progress of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors against atherosclerosis is summarized and discussed.

## Keywords

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors, Elderly Type 2 Diabetes Mellitus, Atherosclerosis, Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Atherosclerosis

Copyright © 2023 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. 前言

2 型糖尿病已演变成一种全球流行病, 预计到 2035 年将影响全球 5.92 亿人; 2015 年, 美国约有 3020 万成年人(占人口的 12.2%)患有糖尿病[1], 2 型糖尿病约占所有糖尿病病例的 90%~95%。大多试验都集中在其药物治疗上[2]。动脉粥样硬化已经成为 2 型糖尿病患者生活质量下降和经济负担增加的重要原因[3]。研究证明, 与非糖尿病的人相比, 糖尿病患者对肠促胰岛素激素的反应已经处于受损状态。这揭示了一个新的降糖药物家族, 即针对肠促胰岛素激素的二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP4i)。二肽基肽酶 4 被称为细胞表面抗原, 是一种 II 型跨膜蛋白。据研究表明[4]可以降解某些肠肽, 如胰高血糖素样肽-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽, 可以参与葡萄糖代谢、在关于心血管疾病代谢中起着保护及其免疫调节作用。然而, 近期研究表明, 二肽基肽酶 4 在血管系统中广泛表达, 包括内皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和许多其他细胞类型, 这意味着它可能导致心血管疾病[5]。目前临床上主要将二肽基肽酶抑制剂作为一种新型的降糖药物使用, 然而有研究表明, 二肽基肽酶抑制剂对动脉粥样硬化的形成具有调节作用, 而不依赖于其降血糖作用[6]。因此, 我们回顾了最近产生的支持二肽基肽酶抑制剂对动脉粥样硬化调节作用的潜在应用的证据。

## 2. 介绍

二肽基肽酶是一个由几种化学结构相似的复杂蛋白酶组成的家族; 对于它们中的大多数来说, 其内源性底物的生物学作用和身份仍然知之甚少[7]。因此, 需要谨慎评估用于抑制二肽基肽酶 4 活性的任何药理学化合物的选择性和特异性。目前, 二肽基肽酶 4 是该家族中最知名的是一种膜锚定的细胞表面肽酶, 通过细胞内短尾巴状物传递细胞内信号。在人类中, 二肽基肽酶 4 基因位于 2 号染色体 2q24.3 位点, 由 26 个外显子组成, 编码 766 个氨基酸的蛋白质[8]。优先裂解含有第二位丙氨酸或脯氨酸的肽激素。DPP4 蛋白和酶活性广泛表达在几种细胞类型中, 特别是在外分泌腺和吸收上皮细胞。主要分布于肾脏近曲小管上皮细胞的刷状壁, 小肠和大肠, 前列腺组织、肝细胞、成纤维细胞和活化的白细胞。此外, 还发现了一种具有酶活性的可溶性二肽基肽酶 4 形式, 被认为是由与来自多种类型细胞如脂肪细胞、平滑肌细胞和 T 淋巴细胞等的膜结合的二肽基肽酶 4 酶解产生[9][10]。肠促胰岛素是肠道来源的激素, 是胰高血糖素超家族的成分, 在摄入营养物质(主要是糖和脂肪)时释放。研究提出广泛的作用, 包括以葡萄糖

依赖的方式刺激胰腺分泌胰岛素,并在局部胃肠道和全身生理,主要的肠促胰岛素是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1),代表 DPP4 活性的内源性底物。GIP 由远端回肠和结肠的 L 细胞分泌, GLP-1 由十二指肠和空肠的 K 细胞分泌。GLP-1 在促胰岛素活性方面比 GIP 更强。

### 3. 二肽基肽酶 4 抑制剂可以改善内皮功能障碍

人们普遍认为内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期指标[11],而且在动脉粥样硬化进展中起着关键作用,会导致血管并发症的发生发展。内皮功能障碍是指内皮衍生的原动脉粥样硬化因子和有利于原动脉粥样硬化因子的抗动脉粥样硬化因子之间的平衡紊乱,导致内皮细胞无法维持血管稳态,从而导致动脉粥样硬化的发生和发展[12]。糖尿病与内皮功能障碍有关[13][14][15]。

内皮作为血管内环境的主要调节因子,一般是作为屏障功能维持血管的完整性,除此之外还是许多生理过程的一个组成部分,如介导血管舒张和收缩、平衡出血和凝血以及协调炎症反应。当这些平衡系统被破坏并发生内皮功能障碍时,内皮将会被激活,产生血管活性因子,特征是在血管壁产生细胞因子和粘附因子,从而进一步增强单核细胞和血小板的粘附,促进促炎因子的合成。此外,受损的内皮触发氧自由基(ROS)和生长因子的释放,促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,增加低密度脂蛋白的保留和氧化以及细胞外基质的重塑[9][10][11]并最终导致血管损伤。NO 是体内最重要的内皮衍生舒张因子,在 eNOS 酶催化的 L-精氨酸转化为 L-瓜氨酸的过程中合成[16]。作为一种关键的内皮衍生调节因子,NO 在维持血管张力调节中发挥着关键作用,并且还调节内皮的增殖和凋亡[17]。抑制血小板的粘附和聚集以及防止白细胞粘附和浸润[18]。所以从内皮释放的 NO 具有多种抗动脉粥样硬化作用。因此,内皮功能障碍通常是指内皮中 NO 失活增加和/或 NO 产生减少导致 NO 生物利用度降低的情况,因此,NO 生成减少是内皮功能障碍的可靠指标[18]。临床研究表明肠促胰岛素药物具有血管舒张作用,从而调节血压。2001 年, Golpon 等人。证明 GLP-1 在大鼠肺动脉中以剂量依赖性和时间可逆的方式促进内皮血管舒张。在之前的一项研究中,使用一氧化氮合酶抑制剂 LNAME (左旋硝基精氨酸甲酯)可以消除 GLP-1 诱导的血管舒张[19]。二肽基肽酶 4 抑制剂(如维达格列汀、西他列汀)可能通过刺激 eNOS 酶的激活和增加 NO 的产生,对糖尿病大鼠/小鼠的内皮功能发挥保护作用[20]。应该注意的是,二肽基肽酶 4 抑制剂可以增加 GLP-1 [21]。一项研究表明,在艾塞那肽刺激的人冠状动脉内皮细胞(hCAEC)中就观察到 eNOS 通过磷酸化的激活。此外,艾塞那肽通过减少细胞表面糖蛋白 ICAM-1 和 VCAM-1 [22]的表达,改善内皮功能障碍。根据 Rizzo [23]等人的原始假设,利拉鲁肽实际上在减缓动脉粥样硬化疾病进展方面显示出潜在的作用。血液中循环的低密度脂蛋白(LDL)颗粒从血管空间运输到动脉内皮壁,在那里 LDL 被关键地转化为氧化和电负性 LDL (ox-LDL)。也就是说二肽基肽酶 4 抑制剂可以通过增加 GLP-1 和 eNOS 使 NO 生成减少来改善内皮功能障碍进而延缓动脉粥样硬化的进展。

### 4. 二肽基肽酶 4 抑制剂在氧化应激过程中的作用

高血糖可诱导产生过多的高反应性自由基,促进氧化应激,并进一步加剧糖尿病进展及其并发症[24],并且长期如果处于高血糖和高血脂状态会削弱抗氧化系统,进而使氧化应激系统亢进,从而导致氧化应激的显著增加。血管功能障碍和对细胞蛋白、膜脂和核酸的损伤可能源于自由基的过度产生和/或清除不足[24]。在动物模型中,利格列汀降低主动脉中 NADPH 氧化酶亚基 Nox2 和 p47phox 的表达,从而改善血管氧化应激[25];研究表明,在大多数 CV 疾病动物模型中,许多二肽基肽酶 4 抑制剂显著降低了 ROS、RNS、DNA 片段、晚期糖基化终末产物和 Nox4 基因,并增加了抗氧化剂。此外, Wang 等人[26]最近对糖尿病小鼠肝脏炎症的研究发现二肽基肽酶 4 抑制剂西他列汀具有直接清除 ROS 的活性,并且可能参与体内的低度炎症反应,尤其是在糖尿病患者中,胰岛素抵抗本身或糖尿病状态促进二肽基肽酶 4 的表达

和释放[27]。二肽基肽酶 4 抑制剂通过增加 eNOS 磷酸化和减少 Ang II 介导的 Nox-4 的产生来保护内皮功能。它们通过最小化氧化应激来减少缺血诱导的损伤。它们还增加细胞内 cAMP 的水平, 激活 cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA)和 SDF-1 $\alpha$ 。此外, 它们增强 eNOS 活性, 随后增强内皮依赖性血管舒张和心肌灌注[21]。主要针对于餐后脂质代谢, 从而对几种内皮和心血管功能产生有利影响。二肽基肽酶 4 的释放与脂肪细胞大小密切相关, 被认为是肥胖的危险因素[28]。几项研究发现, 在肥胖或胰岛素抵抗模型中, 血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白降低。二肽基肽酶 4 抑制剂改善胰岛素敏感性, 这部分由 Sirt-1 和 Sirt-6 介导, 其他机制共同降低氧化低密度脂蛋白(oxLDL)和饱和脂肪酸[21], 进而对动脉粥样硬化的形成有着影响。但是, 最近的一项观察性研究评估了倾向评分匹配队列中氧化损伤的几种生物标志物, 包括 ROS、血浆晚期糖基化终产物、晚期氧化蛋白产物、羰基残基以及血浆和 Fpg 位点白细胞 DNA 氧化损伤的铁还原能力, 该研究并未表明 DPP4 对人类氧化应激有任何重大影响[29], 总的来说关于二肽基肽酶 4 与氧化应激之间还存在争议, 需要大量的临床实验研究来进一步论证。

## 5. 二肽基肽酶 4 抑制剂抑制炎症的作用

糖尿病患者的动脉粥样硬化危险因素包括低密度脂蛋白(LDL)的氧化, LDL 与巨噬细胞上的清道夫受体结合, 刺激炎性细胞因子的产生和泡沫细胞的形成。2014 年, Dai 等人研究发现, 二肽基肽酶 4 抑制剂西格列汀通过抑制蛋白激酶 C(PKC)活性, 导致巨噬细胞中 IL-1 $\beta$ 、TLR4 和 NLRP3 炎症介质减少[30]。给予 DPP-IV 抑制剂西他列汀后 THP-1 巨噬细胞中清除剂受体、SRA、CD36 和 LOX-1 的表达。DPP-IV 抑制剂通过抑制 PKC 活性下调清道夫受体并抑制泡沫细胞的形成[30]。与其他研究结果相一致, DPP-IV 抑制剂特列汀通过减少巨噬细胞数量、MCP-1 表达、脂质沉积和促炎细胞因子产生, 改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉弓动脉粥样硬化或者斑块形成的发展[31]。临床研究表明, 二肽基肽酶 4 抑制剂通过抑制细胞因子释放、单核细胞活化和炎症因子趋化性来减轻炎症。最新研究表明, 二肽基肽酶 4 抑制剂控制许多促炎介质的释放, 如 NF $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、ILs、COX、MAPK、TLR4、CCl<sub>2</sub>、MCP-1 和 MMPs [21]。MMP 活性的抑制可维持细胞结构, 防止重塑和纤维化。二肽基肽酶 4 抑制剂通过炎症、氧化应激间接参与血管平滑肌细胞的重塑和纤维化。此外, 研究结果还指出, 单独的维达格列汀可以通过一种独立于 GLP-1 的机制刺激新生血管形成。有趣的是, 维达格列汀还可以增加血液循环中脂联素的水平。脂联素是脂肪组织产生的一种脂肪细胞因子, 通过改善胰岛素抵抗、减少肌肉中的脂质积聚、刺激脂肪酸代谢和降低 2 型糖尿病和肥胖患者的脂肪酸血浆水平来发挥保护作用[32]。在另一项研究中, 二肽基肽酶 4 抑制剂西他列汀抑制了被 TNF- $\alpha$  激活的人内皮细胞中纤溶酶原激活物抑制剂 1 型(PAI-1)、ICAM-1 (细胞间粘附分子)和 VCAM-1 (血管细胞间粘附分子)的 mRNA 和蛋白表达[33]。在一项类似的研究中, 二肽基肽酶 4 抑制剂的抗炎作用在喂食高脂肪或常规饮食的低密度脂蛋白受体有缺陷(LDLR<sup>-/-</sup>)小鼠中进行了评估。DPP-IV 抑制剂可改善胰岛素抵抗标志物、血压和主动脉斑块大小, 并抑制单核细胞活化和趋化[34]。有一些随机对照实验结果提示西他列汀能够降低体内关于炎症有关的基因表达程度, 进一步降低炎症因子 IL-6 和 C 反应蛋白的浓度, 最终可能潜在地抑制动脉粥样硬化的发展。例如 CD26 表达的减少表明西格列汀不仅抑制 DPP-4 的合成, 而且抑制 CD26 基因的表达。近来一些研究也证明降低糖化血红蛋白指数, 减少血糖波动情况, 影响体内氧化应激, 抑制炎症反应的发生, 延缓老年 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的进展。

## 6. 二肽基肽酶 4 抑制剂对单核巨噬细胞产生的影响

动脉粥样硬化斑块的病理解剖特征是富含胆固醇的脂质沉积在动脉壁上。从脂肪的最初沉积开始动脉内膜上的条纹到晚期纤维动脉粥样硬化的形成, 巨噬细胞的脂质摄取和积聚是动脉粥样硬化发展的中心机制[35]。在动脉粥样硬化的早期, 低密度脂蛋白保留在动脉壁的易感区域, 在那里被氧化成氧化的



LDL。此时, ox-LDL 激活局部内皮细胞表达粘附分子并释放趋化因子, 从而吸引单核细胞粘附到内膜壁, 随后转移到内皮下层。浸润的单核细胞进一步分化为巨噬细胞, 巨噬细胞可以通过几种主要的清除剂受体体内化 ox-LDL, 包括分化簇 36 (CD36)、A 类巨噬细胞清除剂接收器(SRA)和 ox-LDL 受体 1 (LOX-1) [36]。Wang 等人[26]研究表明 Ox-LDL 诱导巨噬细胞衍生的泡沫细胞中二肽基肽酶 4 的表达, 为了使单核细胞中 THP-1 细胞的分化, 用 PMA 诱导 3 天; 然后用 ox-LDL 处理分化的细胞诱导泡沫细胞的形成。与未处理的细胞相比, 暴露于 ox-LDL 诱导形成约 2.1 倍的 DPP-4mRNA 表达和 1.8 倍的蛋白质表达。此外, 在利那列汀存在或不存在的条件下用 ox-LDL 处理分化的 THP-1 细胞, 并导致细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生。与未处理的细胞相比, ox-LDL 单独诱导约 3.5 倍的 IL-1 $\beta$ mRNA, 然而, 当存在 50 nM 和 100 nM 利那列汀时, 它仅分别诱导约 2.5 倍和 1.9 倍的 IL-1- $\beta$ mRNA; 在蛋白质水平上, ox-LDL 单独诱导了 10.6 倍以上的 IL-1 $\beta$  分泌, 但在两种剂量的那列汀存在的条件下, 它仅诱导了 7.8 倍和 6.4 倍的 IL-1 $\alpha$  产生。利那列汀对 IL-6 的表达也有类似的作用; 在信使核糖核酸水平上, ox-LDL 单独诱导了约 4.3 倍的 IL-6 信使核糖核酸, 尽管在两剂利那列汀存在的条件下, 它仅分别诱导了约 3.1 倍和 1.8 倍的 IL-6。至于蛋白质表达, ox-LDL 单独诱导约 9.6 倍的 IL-6 产生, 而在两剂利那列汀存在的条件下, 仅诱导约 6.4 倍和 4.3 倍的 IL-6 分泌。所以说使用了 DPP-4 抑制剂利那列汀, 利那列汀可以减轻 ox-LDL 诱导的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生。总的来说, 巨噬细胞中 DPP4 的抑制可能对巨噬细胞泡沫细胞的形成和脂质代谢产生影响。[37] 2013 年 Fenyo 等人[38]提出单核细胞向内皮的聚集是动脉粥样硬化发展的关键步。DPP4 抑制剂通过 MCP-1 和 CCL22 等趋化因子产生的分子信号对单核巨噬细胞产生影响。研究表明[39], 西他列汀通过降低患者血清 MCP-1 和 CCL-12 水平来缓解动脉粥样硬化进展。此外, DPP4 抑制剂抑制 TNF- $\alpha$  诱导的单核细胞迁移[40]。其次, 已知巨噬细胞衍生的泡沫细胞与动脉粥样硬化的形成有一定的关系外, ox-LDL 成为泡沫细胞是早期动脉粥样硬化形成的标志。在去掉 ApoE 的小鼠研究中, DPP4 抑制剂通过减少单核细胞数量和抑制巨噬细胞的浸润进而表现出抗动脉粥样硬化的作用[40]。在体外, 吉米列汀是可以抑制泡沫细胞的形成, 可能是通过抑制 Akt/AMPK 依赖性 NF- $\kappa$ B 和 JNK 途径[41]。此外, 巨噬细胞上的清除剂受体(即 SRA、CD36 和 10LOX-1)是泡沫细胞形成所必需的[25] [41]。DPP4 抑制剂通过抑制参与泡沫细胞形成的 PKC 活性来降低 LOX-1 和 12-CD36 的表达[30]。最后, NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 $\beta$  的分泌参与了泡沫细胞的形成[30]。DPP4 抑制剂通过抑制 PKC 活性来阻断人巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活、TLR4 信号和 IL-1 $\beta$  的释放, 从而对动脉粥样硬化显示出有益作用[30]。此外, 巨噬细胞在细胞类型、表型和功能方面具有高度动态性和可塑性[42], 对于老年 2 型糖尿病患者形成动脉粥样硬化的机制方面有着重要意义, 而二肽基肽酶 4 抑制剂与此有着关系。

## 7. 总结

老年 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化的概率逐年上升, 并且动脉粥样硬化是缺血性心脏病、缺血性中风和外周动脉疾病的主要潜在原因。动脉粥样硬化斑块进展的特征是动脉壁的慢性进行性炎症、内皮细胞功能障碍和内皮下脂蛋白滞留等。促胰岛素药物、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和二肽基肽酶 IV 抑制剂是用于治疗 2 型糖尿病的抗高血糖药物。除了降血糖作用外, 新出现的数据表明二肽基肽酶 IV 抑制剂具有抗动脉粥样硬化作用。临床和临床前研究报告了二肽基肽酶 IV 抑制剂的大量治疗益处, 包括调节炎症反应、减缓氧化应激反应进程、减少炎性细胞因子的产生, 改善脂质代谢、调节内皮细胞等。在降血糖方面, 尽管目前该类药物已在临床上广泛使用, 对老年 2 型糖尿病降血糖方面有显著的临床效果, 但目前对于该类药物在动脉粥样硬化方面的研究仍在继续扩大, 需要更多的研究来证实上述观点, 对其调节作用和长期安全性数据进行进一步研究, 需要更多前瞻性的研究来证实可以对老年 2 型糖尿病发生

心血管疾病的初级预防是具有一定的有效性。

## 参考文献

- [1] Kenny, H.C. and Abel, E.D. (2019) Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Research*, **124**, 121-141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
- [2] Bell, D.S.H. and Goncalves, E. (2019) Heart Failure in the Patient with Diabetes: Epidemiology, Aetiology, Prognosis, Therapy and the Effect of Glucose-Lowering Medications. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **21**, 1277-1290. <https://doi.org/10.1111/dom.13652>
- [3] Liu, X., Mei, T., Chen, W., et al. (2017) Comparison of Antidiabetic Medications during the Treatment of Atherosclerosis in T2DM Patients. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 5032708. <https://doi.org/10.1155/2017/5032708>
- [4] Duan, L., Rao, X., Braunstein, Z., et al. (2017) Role of Incretin Axis in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1734. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01734>
- [5] Zhong, J., Rao, X. and Rajagopalan, S. (2013) An Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) beyond Glucose Control: Potential Implications in Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis*, **226**, 305-314. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.012>
- [6] Zhong, J., Maiseyeu, A., Davis, S.N., et al. (2015) DPP4 in Cardiometabolic Disease: Recent Insights from the Laboratory and Clinical Trials of DPP4 Inhibition. *Circulation Research*, **116**, 1491-1504. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305665>
- [7] Drucker, D.J. (2007) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes: Preclinical Biology and Mechanisms of Action. *Diabetes Care*, **30**, 1335-1343. <https://doi.org/10.2337/dc07-0228>
- [8] Abbott, C.A., Baker, E., Sutherland, G.R., et al. (1994) Genomic Organization, Exact Localization, and Tissue Expression of the Human CD26 (Dipeptidyl Peptidase IV) Gene. *Immunogenetics*, **40**, 331-338. <https://doi.org/10.1007/BF01246674>
- [9] Casrouge, A., Sauer, A.V., et al. (2018) Lymphocytes Are a Major Source of Circulating Soluble Dipeptidyl Peptidase 4. *Clinical and Experimental Immunology*, **194**, 166-179. <https://doi.org/10.1111/cei.13163>
- [10] Lettau, M., Dietz, M., Vollmers, S., et al. (2020) Degranulation of Human Cytotoxic Lymphocytes Is a Major Source of Proteolytically Active Soluble CD26/DPP4. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **77**, 751-764. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03207-0>
- [11] Mortensen, K., Christensen, L.L., Holst, J.J., et al. (2003) GLP-1 and GIP Are Colocalized in a Subset of Endocrine Cells in the Small Intestine. *Regulatory Peptides*, **114**, 189-196. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(03\)00125-3](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(03)00125-3)
- [12] Maruhashi, T. and Higashi, Y. (2021) Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **10**, Article No. 1306. <https://doi.org/10.3390/antiox10081306>
- [13] Yuan, T., Yang, T., Chen, H., et al. (2019) New Insights into Oxidative Stress and Inflammation during Diabetes Mellitus-Accelerated Atherosclerosis. *Redox Biology*, **20**, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
- [14] Iacobini, C., Vitale, M., Pesce, C., et al. (2021) Diabetic Complications and Oxidative Stress: A 20-Year Voyage Back in Time and Back to the Future. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **10**, Article No. 727. <https://doi.org/10.3390/antiox10050727>
- [15] Shah, M.S. and Brownlee, M. (2016) Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circulation Research*, **118**, 1808-1829. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
- [16] Eriksson, L. and Nyström, T. (2015) Antidiabetic Agents and Endothelial Dysfunction—Beyond Glucose Control. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **117**, 15-25. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12402>
- [17] Matsubara, J., Sugiyama, S., Akiyama, E., et al. (2013) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Improves Endothelial Dysfunction in Association with Its Anti-Inflammatory Effects in Patients with Coronary Artery Disease and Uncontrolled Diabetes. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, **77**, 1337-1344. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1168>
- [18] Davignon, J. and Ganz, P. (2004) Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, **109**, III27-III32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
- [19] Golpon, H.A., Puechner, A., Welte, T., et al. (2001) Vasorelaxant Effect of Glucagon-Like Peptide-(7-36)amide and Amylin on the Pulmonary Circulation of the Rat. *Regulatory Peptides*, **102**, 81-86. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(01\)00300-7](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(01)00300-7)
- [20] Matsubara, J., Sugiyama, S., Sugamura, K., et al. (2012) A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Des-Fluoro-Sitagliptin, Improves Endothelial Function and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Journal of the American College of Cardiology*, **59**, 265-276. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.053>

- [21] Zakaria, E.M., Tawfeek, W.M., Hassanin, M.H., *et al.* (2022) Cardiovascular Protection by DPP-4 Inhibitors in Preclinical Studies: An Updated Review of Molecular Mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **395**, 1357-1372. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02279-3>
- [22] Wei, R., Ma, S., Wang, C., *et al.* (2016) Exenatide Exerts Direct Protective Effects on Endothelial Cells through the AMPK/Akt/eNOS Pathway in a GLP-1 Receptor-Dependent Manner. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, **310**, E947-E957. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00400.2015>
- [23] Rizzo, M., Nikolic, D., Patti, A.M., *et al.* (2018) GLP-1 Receptor Agonists and Reduction of Cardiometabolic Risk: Potential Underlying Mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, **1864**, 2814-2821. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.012>
- [24] Koniari, I., Velissaris, D., Kounis, N.G., *et al.* (2022) Anti-Diabetic Therapy, Heart Failure and Oxidative Stress: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 4660. <https://doi.org/10.3390/jcm11164660>
- [25] Salim, H.M., Fukuda, D., Higashikuni, Y., *et al.* (2016) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Linagliptin, Ameliorates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Normoglycemic Apolipoprotein-E Deficient Mice. *Vascular Pharmacology*, **79**, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.08.011>
- [26] Wang, X., Ke, J., Zhu, Y.J., *et al.* (2021) Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitor Sitagliptin Alleviates Liver Inflammation of Diabetic Mice by Acting as a ROS Scavenger and Inhibiting the NFκB Pathway. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00625-7>
- [27] Silva Júnior, W.S., Godoy-Matos, A.F. and Kraemer-Aguiar, L.G. (2015) Dipeptidyl Peptidase 4: A New Link between Diabetes Mellitus and Atherosclerosis? *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 816164. <https://doi.org/10.1155/2015/816164>
- [28] Pala, L. and Rotella, C.M. (2013) The Role of DPP4 Activity in Cardiovascular Districts: *In Vivo* and *in Vitro* Evidence. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 590456. <https://doi.org/10.1155/2013/590456>
- [29] Bigagli, E., Luceri, C., Dicembrini, I., *et al.* (2020) Effect of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors on Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **9**, Article No. 233. <https://doi.org/10.3390/antiox9030233>
- [30] Dai, Y., Dai, D., Wang, X., *et al.* (2014) DPP-4 Inhibitors Repress NLRP3 Inflammasome and Interleukin-1beta via GLP-1 Receptor in Macrophages through Protein Kinase C Pathway. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **28**, 425-432. <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6539-4>
- [31] Salim, H.M., Fukuda, D., Higashikuni, Y., *et al.* (2017) Teneligliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Attenuated Pro-Inflammatory Phenotype of Perivascular Adipose Tissue and Inhibited Atherogenesis in Normoglycemic Apolipoprotein-E-Deficient Mice. *Vascular Pharmacology*, **96-98**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.03.003>
- [32] Chakraborti, C.K. (2015) Role of Adiponectin and Some Other Factors Linking Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *World Journal of Diabetes*, **6**, 1296-1308. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i15.1296>
- [33] Hu, Y., Liu, H., Simpson, R.W., *et al.* (2013) GLP-1-Dependent and Independent Effects and Molecular Mechanisms of a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor in Vascular Endothelial Cells. *Molecular Biology Reports*, **40**, 2273-2279. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2361-x>
- [34] Shah, Z., Kampfrath, T., Deiuliis, J.A., *et al.* (2011) Long-Term Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibition Reduces Atherosclerosis and Inflammation via Effects on Monocyte Recruitment and Chemotaxis. *Circulation*, **124**, 2338-2349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041418>
- [35] Kavurma, M.M., Rayner, K.J. and Karunakaran, D. (2017) The Walking Dead: Macrophage Inflammation and Death in Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, **28**, 91-98. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000394>
- [36] Shen, W.J., Azhar, S. and Kraemer, F.B. (2018) SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annual Review of Physiology*, **80**, 95-116. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121550>
- [37] Wang, H., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2020) DPP-4 Inhibitor Linagliptin Ameliorates Oxidized LDL-Induced THP-1 Macrophage Foam Cell Formation and Inflammation. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 3929-3940. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S249846>
- [38] Fenyó, I.M. and Gafencu, A.V. (2013) The Involvement of the Monocytes/Macrophages in Chronic Inflammation Associated with Atherosclerosis. *Immunobiology*, **218**, 1376-1384. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.005>
- [39] Fadini, G.P., Bonora, B.M., Cappellari, R., *et al.* (2016) Acute Effects of Linagliptin on Progenitor Cells, Monocyte Phenotypes, and Soluble Mediators in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **101**, 748-756. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3716>
- [40] Ervinna, N., Mita, T., Yasunari, E., *et al.* (2013) Anagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Suppresses Proliferation of Vascular Smooth Muscles and Monocyte Inflammatory Reaction and Attenuates Atherosclerosis in Male apoE-Deficient Mice. *Endocrinology*, **154**, 1260-1270. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1855>

- [41] Hwang, H.J., Chung, H.S., Jung, T.W., *et al.* (2015) The Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Inhibits the Expression of Vascular Adhesion Molecules and Inflammatory Cytokines in HUVECs via Akt- and AMPK-Dependent Mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **405**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.01.025>
- [42] Brenner, C., Franz, W.M., Kühlenthal, S., *et al.* (2015) DPP-4 Inhibition Ameliorates Atherosclerosis by Priming Monocytes into M2 Macrophages. *International Journal of Cardiology*, **199**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.044>