

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.379-008.64

Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа

А. А. Васильева, А. Ю. Бабенко,
Д. А. Лебедев, Я. А. Колчанова, Е. Р. Главатских,
М. А. Бояринова, А. С. Алиева, Е. В. Карелкина,
О. М. Моисеева, А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Васильева Анастасия Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilyeva_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.10.19 и принята к печати 22.11.19.

Резюме

Цель исследования — изучить влияние терапии эмпаглифлозином и вилдаглиптином в течение 24 недель на параметры эндотелиальной функции и сосудистой жесткости у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) без предшествующих сердечно-сосудистых событий. **Материалы и методы.** Обследовано 34 больных СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий, которым инициирована терапия эмпаглифлозином, и 11 больных СД2, которые получали вилдаглиптин. Исходно и через 24 недели терапии проводилась оценка антропометрических параметров, индекса реактивной гиперемии (RHI) для оценки эндотелиальной функции, сосудистой жесткости, параметров центрального давления, ультразвукового исследования сонных артерий, а также оценка индекса массы миокарда левого желудочка методом эхокардиографии. Проведена оценка влияния эмпаглифлозина и вилдаглиптина на динамику структурно-функциональных параметров сосудистой стенки. **Результаты.** Через 24 недели терапии сахароснижающими препаратами отмечено статистически значимое увеличение RHI в группе эмпаглифлозина ($p < 0,05$) в отличие от группы вилдаглиптина. **Заключение.** Эмпаглифлозин обладает специфической способностью улучшать эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, вилдаглиптин, эндотелиальная функция, сосудистая жесткость, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Васильева А. А., Бабенко А. Ю., Лебедев Д. А., Колчанова Я. А., Главатских Е. Р., Бояринова М. А., Алиева А. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Конради А. О. Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):622–629. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-622-629

Effects of empagliflozin and vildagliptin on structural and functional parameters in patients with type 2 diabetes

A. A. Vasileva, A. Yu. Babenko,
D. A. Lebedev, Ya. A. Kolchanova, E. R. Glavatskikh,
M. A. Boyarinova, A. S. Alieva, E. V. Karelkina,
O. M. Moiseeva, A. O. Konradi
Almazov National Medical Research Centre

Corresponding author:
Anastasia A. Vasileva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: vasileva_aa@almazovcentre.ru

Received 22 October 2019;
accepted 22 November 2019.

Abstract

Objective. To study the effect of empagliflozin and vildagliptin therapy on endothelial function and arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus (2DM) patients without previous cardiovascular events. **Design and methods.** We studied 34 patients with type 2DM without previous cardiovascular events, which initiated therapy with empagliflozin and 11 patients with type 2DM who received vildagliptin. At baseline and 24 weeks after the treatment, we assessed anthropometric parameters, endothelial function, arterial stiffness, central pressure parameters. We also performed ultrasound examination of the carotid arteries and echocardiography for evaluation of the left ventricular myocardial mass index. The effect of empagliflozin and vildagliptin on the structural and functional parameters of vascular wall was assessed. **Results.** Empagliflozin unlike vildagliptin treatment significantly improved endothelial function after 24 weeks of treatment ($p < 0,05$). **Conclusions.** Empagliflozin seems to possess a specific capacity to improve endothelial function.

Key words: empagliflozin, vildagliptin, endothelial function, arterial stiffness, type 2 diabetes mellitus

For citation: Vasileva AA, Babenko AY, Lebedev DA, Kolchanova YA, Glavatskikh ER, Boyarinova MA, Alieva AS, Karelkina EV, Moiseeva OM, Konradi AO. Effects of empagliflozin and vildagliptin on structural and functional parameters in patients with type 2 diabetes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):622–629. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-622-629

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. Риск ССЗ у пациентов с СД2 в два раза выше, чем у пациентов без СД, и по оценкам различных авторов на долю СД2 приходится до 10–12% всех случаев смерти от заболеваний сердца и сосудов [2]. Особое значение придается изменениям сосудов микроциркуляторного русла, приводящих к развитию макрососудистых осложнений.

Механизмы, посредством которых СД2 нарушает функциональное состояние артерий и артериол, достаточно хорошо изучены. В первую очередь, при СД2 происходят структурно-функциональные

изменения сосудистой стенки, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции и повышением сосудистой жесткости. Эти изменения возникают опосредованно за счет активации процессов воспаления, окислительного стресса и гликозилирования белков [3]. На сегодняшний день эндотелиальная дисфункция и повышенная сосудистая жесткость — общепризнанные предикторы сердечно-сосудистых событий [4–6]. В связи с этим они могут рассматриваться в качестве мишеней для терапевтического воздействия, направленного на уменьшение сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2.

В настоящее время активно изучается влияние различных групп сахароснижающих препаратов

на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки.

Так, имеются данные, позволяющие предполагать, что вилдаглиптин, селективно ингибирующий фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), улучшает функцию эндотелия у больных СД2 [7]. Кроме того, ингибирование ДПП-4 на поверхности эндотелия может снижать тонус сосудов [8]. Некоторые клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов ДПП-4 на уровень артериального давления (АД) [7, 9–11]. С участием этих механизмов связывают потенциальные возможности ингибиторов ДПП-4 снижать риск ССЗ у пациентов с СД2.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME (исследование события сердечно-сосудистого исхода эмпаглифлозина у пациентов с СД2) лечение селективным ингибитором натриево-глюкозного ко-транспортера 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) эмпаглифлозином уменьшало первичную комбинированную сердечно-сосудистую конечную точку, а также вторичные конечные точки: сердечно-сосудистую заболеваемость, общую смертность, развитие и прогрессирование патологии почек, госпитализации вследствие развития и/или прогрессирования сердечной недостаточности [12]. Однако основные патофизиологические механизмы реализации подобных клинических эффектов в настоящее время находятся на стадии активного обсуждения [7].

Оценка влияния терапии эмпаглифлозином и вилдаглиптином на параметры эндотелиальной функции и сосудистой жесткости послужила целью данного наблюдательного исследования, проводимого в рамках реальной клинической практики.

Материалы и методы

Обследовано 34 пациента с СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий, которым инициирована терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут и 11 больных СД2, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут. Все больные отвечали следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с СД2.
2. Нецелевой гликированный гемоглобин, требующий интенсификации лечения.
3. Интенсификация лечения СД2 либо эмпаглифлозином, либо вилдаглиптином.
4. Отсутствие противопоказаний к терапии эмпаглифлозином или вилдаглиптином.
5. Стабильная терапия метформином, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами в течение 3 месяцев до включения.

6. Отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

7. Отсутствие заболевания почек (гломеруло-нефрит, пиелонефрит, амилоидоз) и хронической болезни почек, требующей заместительной терапии.

8. Отсутствие лечения препаратами для снижения массы тела в последние 3 месяца или любыми другими препаратами, которые могут привести к изменению массы тела.

Пациентам проводилось определение уровня гликированного гемоглобина, липидов, изменение окружности талии, индекса массы тела и расчет индекса SCORE. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений проводилось с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 10-минутного отдыха, на правой руке, три раза с интервалом 2 минуты и расчетом среднего АД по данным двух последних измерений.

Исследование эндотелиальной функции проводилось на аппарате EndoPat 2000 (Itamar Medical, Израиль). Положение пациента во время исследования — лежа на спине, на предплечье накладывалась манжета тонометра, на указательные (чаще) пальцы левой и правой рук накладывались датчики (по 1 датчику на каждую руку). Исследование состояло из трех этапов: преокклюзия, окклюзия и постокклюзия, длительность каждого из них составляла в среднем 5 минут. Непосредственно перед началом исследования автоматически нагнетался воздух в датчики, расположенные на пальцах, одновременно производился контроль качества измерителей. Первые 5 минут проводилась запись исходного состояния периферического артериального тонуса, затем нагнетался воздух в манжету на предплечье и поддерживался на уровне, превышающем исходное систолическое АД на 50 мм рт. ст., но не более 200 мм рт. ст. Во время второй фазы исследования записывалась кривая тонуса артерии в состоянии окклюзии. Третья фаза заключалась в записи кривой артериального тонуса после окклюзии. По завершении исследования производился автоматический анализ с предоставлением результатов индекса реактивной гиперемии (RHI). Значение уровня RHI менее 1,6 свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия и более высоком сердечно-сосудистом риске.

Для оценки жесткости сосудистой стенки был использован метод сфигмографии (аппарат SphygmoCor, Австралия). За 3 часа до исследования исключалось употребление кофе и табачных изделий, также перед исследованием пациент находился в состоянии покоя в течение 15 минут. За норму

принимался показатель менее 10 м/с, в соответствии с рекомендациями согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [13].

Для исследования показателей центрального давления датчик прикладывали к лучевой артерии в месте более отчетливой пульсации, в течение 11 секунд необходимо было провести регистрацию волны качественной формы. С помощью данного метода в нашем исследовании изучались такие показатели, как пульсовое давление, индекс аугментации, центральное систолическое давление в аорте, среднее систолическое давление в аорте.

С целью оценки морфологии сонных артерий, в том числе выявления признаков атеросклеротического поражения и расчета толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, выполнялось ультразвуковое исследование на аппарате MySono U6 (Samsung Medison). Исследование проводилось в положении лежа на спине. Согласно стандартному протоколу, выполнялись билатеральные измерения на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех

позициях (передней, средней и задней). Все измерения производились в конце диастолы. Согласно методике Р. Pignoli (1988) [14] и J. T. Salonen (1993) [15], толщина интима-медиа определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией артерии. Затем рассчитывали среднюю ТИМ с обеих сторон как среднее арифметическое из трех измерений. В дополнение к измерению ТИМ оценивали наличие атеросклеротических бляшек, а также степени стенозирования и окклюзии. ТИМ более 0,9 см, но менее 1,3 см расценивалась как утолщение ТИМ, наличие атеросклеротической бляшки выявлялось при локальном утолщении ТИМ $\geq 1,3$ см.

Определение индекса массы миокарда левого желудочка осуществлялось с помощью эхокардиографии способом на аппарате Vivid 7 (GE, США) с использованием датчика 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

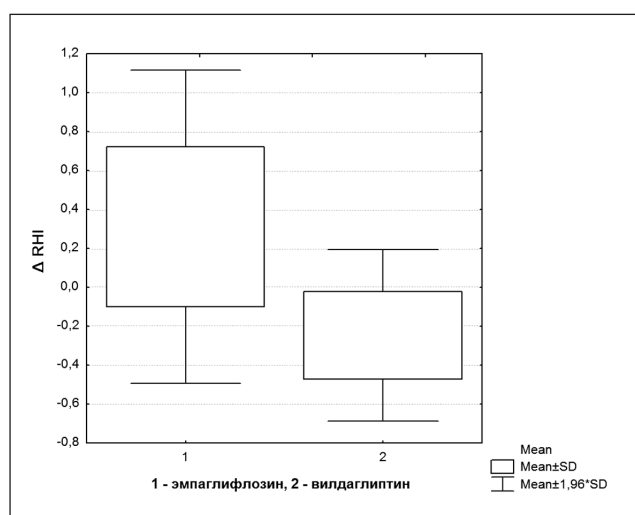
Показатель	Эмпаглифлозин (n = 34)	Вилдаглиптин (n = 11)	Значимость различий, p
Возраст, годы	54,94 ± 8,93 (40–70)	54,78 ± 11,64 (42–71)	> 0,05
SCORE, %	2,43 ± 1,85	3,56 ± 1,05	> 0,05
HbA1c, %	8,65 ± 1,27	9,10 ± 1,33	> 0,05
ОХ, ммоль/л	4,03 ± 1,38	3,69 ± 0,66	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,25	1,14 ± 0,20	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,01 ± 1,19	2,14 ± 0,63	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	33,97 ± 6,33	31,85 ± 7,40	> 0,05
ОТ, см	111,29 ± 12,60	103,67 ± 13,70	> 0,05
Офисное САД, мм рт. ст.	129,09 ± 17,51	137,89 ± 18,24	> 0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	78,41 ± 11,63	77,22 ± 8,48	> 0,05
Центральное АД, мм рт. ст.	108,71 ± 11,72	118,00 ± 26,29	> 0,05
Центральное среднее АД, мм рт. ст.	92,16 ± 10,41	97,90 ± 11,12	> 0,05
ПД, мм рт. ст.	30,24 ± 10,47	46,25 ± 23,49	0,033
AIx ao, %	6,10 ± 5,96	13,75 ± 11,84	> 0,05
ТИМ ср, мм	0,73 ± 0,20	0,59 ± 0,15	> 0,05
СПВ, м/с	9,37 ± 1,89	10,42 ± 3,69	> 0,05
RHI	1,60 ± 0,93	1,54 ± 0,22	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	122,36 ± 32,46	115,13 ± 29,80	> 0,05
Терапия статинами, n (%)	79,41	90,91	

Примечание: SCORE — риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний; HbA1c — гликированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ПД — пульсовое давление; AIx ao — аортальный индекс аугментации; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; СПВ — скорость пульсовой волны; RHI — индекс реактивной гиперемии; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 10.0, с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При описании параметрических данных значения указаны в виде $M \pm SD$. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при отклонении от нормального распределения показателя использовался критерий Манна–Уитни. Для поиска взаимосвязей между признаками использовали корреляционный анализ с применением непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляции считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Рисунок. Динамика индекса реактивной гиперемии на фоне терапии эмпаглифлозином



Примечание: RHI (reactive hyperemia index) — индекс реактивной гиперемии.

Результаты

В исследование включено 45 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Основные показатели, характеризующие выборку, представлены в таблице. Пациенты в обеих группах не отличались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, индексу массы тела, окружности талии и индексу SCORE. Следует отметить, что все пациенты находились на оптимальной антигипертензивной и гиполипидемической терапии с достижением целевых уровней артериального давления и липидов.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов. Через 24 недели терапии сахароснижающими препаратами отмечено статистически значимое увеличение RHI в группе эмпаглифлозина ($p = 0,03$), в отличие от группы вилдаглиптина (табл. 2, рис.).

При проведении корреляционного анализа не выявлено связи изменений RHI с возрастом, уровнем гликированного гемоглобина, индексом массы тела, SCORE, систолическим АД, скоростью пульсовой волны ($p > 0,05$), что также свидетельствует об отсутствии влияния гемодинамических показателей на улучшение эндотелиальной функции при приеме эмпаглифлозина.

Обсуждение

Большинство сердечно-сосудистых осложнений при СД2 связаны с повреждением эндотелия как основы формирования провоспалительных, протромботических условий и ускорения процессов атерогенеза [16]. Эффективность применения сахароснижающей терапии в отношении профилактики развития кардиоваскулярных событий атеросклеротического генеза наглядно продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях SAVOR-TIMI-53, EXAMINE, TECOS, EMPA-REG OUTCOME на примере пациентов высокого риска

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ 24-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И ВИЛДАГЛИПТИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

	Δ на фоне 24-недельной терапии эмпаглифлозином	Δ на фоне терапии вилдаглиптином	Значимость различий, p
Δ HbA1c	1,16 ± 1,72	1,22 ± 0,53	> 0,05
Δ ИМТ	0,64 ± 1,79	0,26 ± 1,17	> 0,05
Δ САД	6,17 ± 13,09	8,83 ± 14,05	> 0,05
Δ СПВ	-0,15 ± 2,10	-0,60 ± 1,80	> 0,05
Δ ТИМ	-0,05 ± 0,26	-0,03 ± 0,09	> 0,05
Δ RHI	0,31 ± 0,41	-0,25 ± 0,22	0,049
Δ ИММЛЖ	13,95 ± 28,19	7,17 ± 8,79	> 0,05

Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; СПВ — скорость пульсовой волны; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; RHI — индекс реактивной гиперемии; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Данные представлены в виде $\Delta \pm SD$.

[17–20]. В то же время ее влияние на развитие сердечной недостаточности мало изучено. В частности, требует дальнейшего исследования механизм действия ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина, продемонстрировавшего снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 38% у больных СД2.

В недавних исследованиях были выявлены благоприятные сосудистые эффекты эмпаглифлозина. В частности, показано, что эмпаглифлозин уменьшает сосудистую жесткость, а также показатели центрального давления [21], при этом действие эмпаглифлозина связывают с противовоспалительными механизмами препарата. Кроме того, продемонстрировано, что снижение сосудистой жесткости на фоне терапии эмпаглифлозином у больных сахарным диабетом 1-го типа не связано с гипогликемическим эффектом. В то же время отмечено, что эмпаглифлозин наряду с метформином улучшает сосудодвигательную функцию эндотелия [21].

Результаты данного исследования показали, что эмпаглифлозин обладает специфической способностью улучшать эндотелиальную функцию, причем его эффект не зависит от уровня систолического АД. Нельзя исключить и потенцирующий эффект метформина, который принимали пациенты в нашем исследовании. В рамках настоящего исследования мы не получили подтверждения способности эмпаглифлозина снижать сосудистую жесткость, что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

Ранее показано, что эмпаглифлозин может оказывать положительное влияние на показатели центрального давления, значительно снижая центральное систолическое АД [22]. Вероятнее всего, отсутствие данных, подтверждающих благоприятный эффект эмпаглифлозина на АД в нашем исследовании, связано с тем, что пациенты получали оптимальную антигипертензивную терапию и имели нормальный уровень АД.

Возможности ингибиторов ДПП-4 в отношении улучшения эндотелиальной функции продемонстрированы в клинических испытаниях. Было показано, что у пациентов с имеющимися ССЗ ситаглиптин может улучшать эндотелиальную функцию наряду со снижением уровня маркеров воспаления [23, 24]. Тем не менее ингибиторы ДПП-4 не снижали риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [25–27]. Непосредственное влияние ситаглиптина на атеросклероз изучено в исследовании PROLOGUE, в котором препарат не продемонстрировал замедления прогрессирования атеросклероза [28]. В исследовании SAIS1 у пациентов без ССЗ ситаглиптин

аналогично предыдущим исследованиям снижал уровень маркеров воспаления, но не улучшал эндотелиальную функцию [29].

Имеются данные, позволяющие предполагать, что вилдаглиптин усиливает вазодилататорный ответ в сосудистом русле в ответ на введение ацетилхолина у больных СД2 [30]. В то же время при изучении способности вилдаглиптина улучшать эндотелиальную функцию и снижать сосудистую жесткость с использованием методики Endo-PAT 2000 не выявлено существенного влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия и сосудистую жесткость, что аналогично результатам, полученным в нашем исследовании [31]. Кроме того, в сочетании с метформином вилдаглиптин не оказывал влияния на эндотелиальную функцию [32]. Таким образом, анализируя предыдущие исследования, можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 можно ожидать у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий.

Выводы

Улучшение сосудистой функции на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с вилдаглиптином у больных СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий может рассматриваться как один из факторов, лежащих в основе кардиопротективного действия эмпаглифлозина. Не выявлено влияния вилдаглиптина на параметры сосудистой жесткости и эндотелиальной функции.

Финансирование / Financial support

Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation, project № 17-75-30052.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S1–93.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
3. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Prevention of vascular complications in diabetes mellitus patients: focus on the arterial

wall. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;17(1):6–15. doi:10.2174/157016116666180206113755

4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.

5. Nilsson P, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517–1526.

6. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systematic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291–303.

7. Van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072–2077.

8. Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, Maiseyu A, Ying Z, Racoma I et al. Acute DPP-4 inhibition modulates tone through GLP-1 independent pathways. *Vascular Pharmacol*. 2011;55(1–3):111–117.

9. Schmieder R, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P et al. Effects of the DPP-4 inhibitor saxagliptin on early vascular changes in the retinal and systemic circulation. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl.1):607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs307.P607>

10. Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(7):561–567.

11. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(18):2581–2591.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.

13. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;115(2):4–19. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].

14. Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci*. 1988;32(3):166–173.

15. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3, Suppl.):1156–1165.

16. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tzeravini E, Tsilingiris D, Paschou SA, Siasos G et al. Endothelium as a therapeutic target in diabetes mellitus: from basic mechanisms to clinical practice. *Curr Med Chem*. 2019. doi:10.2174/0929867326666190119154152

17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.

18. White WB., Bakris GL., Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P et al. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with

type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:620–626

19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.

20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

21. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):153. doi:10.1186/s12933-018-0797-6

22. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. doi:10.1186/s12933-019-0839-8

23. Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, Ikeda T, Kirinoki-Ichikawa S, Tanaka K et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1364–1370. doi:10.3346/jkms.2012.27.11.1364

24. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J*. 2013;77(5):1337–1344.

25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684

26. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889

27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(6):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352

28. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K, PROLOGUE Study Investigators. The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002051. doi:10.1371/journal.pmed.1002051

29. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Inoue A, SAIS Study Group. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). *PLoS One*. 2016;11(10):e0164255. doi:10.1371/journal.pone.0164255

30. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072–2077. doi:10.2337/dc10-2421

31. Cosenso-Martin LN, Giollo-Júnior LT, Fernandes LAB, Cesarino CB, Nakazonek MA, de Nassau Machado M et al. Effect of vildagliptin versus glibenclamide on endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and hypertension: A randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 2018;55(12):1237–1245.

32. Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, Ono K, Nomoto H, Miya A et al. The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: a

randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3). *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):125. doi:10.1186/s12933-017-0607-6

Информация об авторах

Васильева Анастасия Алексеевна — аспирантка кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Денис Андреевич — младший научный сотрудник НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колчанова Яна Андреевна — ординатор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Главатских Екатерина Руслановна — ординатор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, директор Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anastasia A. Vasilieva, MD, PhD Student, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Center;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Denis A. Lebedev, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Yana A. Kolchanova, MD, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina R. Glavatskikh, MD, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of the Heart and Vessels, Leading Researcher, Research Department for Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director General on Science, Almazov National Medical Research Centre.