

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

Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа

А. В. Симаненкова¹, М. Н. Макарова¹, М. И. Бутомо¹,
Т. Д. Власов^{1,2}, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Симаненкова Анна Владимировна,
ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–71–37.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.01.18 и принята к печати 10.02.18.

Резюме

Актуальность. В основе хронических осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа лежит дисфункция эндотелия. Необходим поиск сахароснижающего лекарственного средства, которое обладало бы дополнительным защитным действием в отношении эндотелия. **Цель исследования** — изучение эндотелиопротективного действия лираглутида у больных СД 2-го типа и выявление его возможной взаимосвязи с улучшением контроля гликемии. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с СД 2-го типа с гликированным гемоглобином 7,5–9,0 % на монотерапии метформином. В течение 3 месяцев производилась титрация дозы метформина. Пациенты, достигшие уровня гликированного гемоглобина менее 7,5 %, были включены в группу 1 — у них монотерапия метформином продолжалась еще 6 месяцев. Пациенты, у которых через 3 месяца гликированный гемоглобин составил более 7,5 %, были включены в группу 2, в которой к терапии метформином был добавлен лираглутид на последующие 6 месяцев. Исходно, через 3, 6 и 9 месяцев производилось определение эндотелийзависимой вазодилатации при помощи доплерографии микроциркуляторного русла предплечья с ионофорезом 0,3-процентного раствора ацетилхолина (АХ). **Результаты.** Исходно у пациентов группы 1 и 2 имело место нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (снижение амплитуды реакции на АХ, изменение формы кривой). При достижении эугликемии на фоне монотерапии метформином в группе 1 не наблюдалось улучшения показателей линейной скорости кровотока. Добавление к терапии лираглутида в группе 2 позволило достичь улучшения формы и амплитуды кривой ответа на АХ, данные изменения были более выражены через 6 месяцев комбинированной терапии. Амплитуда эндотелийзависимой вазодилатации достигла величины, характерной для здоровых лиц, через 9 месяцев от начала исследования. **Заключение.** Достижение эугликемии само по себе не имеет эндотелиопротективного эффекта. Лираглутид обладает самостоятельным эндотелиопротективным действием, не связанным с положительным влиянием препарата на углеводный обмен.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид

Для цитирования: Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Бутомо М. И., Власов Т. Д., Шляхто Е. В. Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):81–92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-81-92

Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus

A. V. Simanenkova¹, M. N. Makarova¹, M. I. Butomo¹,
T. D. Vlasov^{1,2}, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Simanenkova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–71–37.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Received 2 January 2018;
accepted 10 February 2018.

Abstract

Background. Endothelial dysfunction underlies the development of chronic complications in type 2 diabetes mellitus. Glucose-lowering drugs with additional protective effects on endothelium are required. **Objective.** To study endothelial protective action of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and to detect its relation with glycemic control. **Design and methods.** The study was held in patients with type 2 diabetes mellitus with glycated hemoglobin 7,5–9,0% who received metformin monotherapy. Metformin dose had been titrated for 3 months. Patients who reached glycated hemoglobin level less than 7,5% were included in the group 1 — they had received metformin monotherapy for next 6 months. Patients with glycated hemoglobin over 7,5% after 3 months formed the group 2, and they received liraglutide in addition to metformin for the following 6 months. At baseline, at 3, 6 and 9 months, endothelium-dependent vasodilation was evaluated by forearm microcirculation dopplerography with 0,3% acetylcholine solution ionophoresis. **Results.** At baseline, patients of groups 1 and 2 showed impaired endothelium-dependent vasodilation (decrease of the reaction to acetylcholine, curve form change). There was no significant change in the linear blood flow parameters in the group 1 when euglycemia was reached by metformin monotherapy. Additional administration of liraglutide in the group 2 led to the increase in the amplitude and favourable change of the curve form. These changes were more prominent after 6 months of combined therapy. Endothelium-dependent vasodilation amplitude reached values observed in healthy subjects after 9 months from the study beginning. **Conclusions.** The improvement of glycemia control (euglycemia) does not have endothelial protective properties on its own. Liraglutide has its own endothelial protective action independent of glycemia control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide

For citation: Simanenkova AV, Makarova MN, Butomo MI, Vlasov TD, Shlyakhto EV. Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):81–92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-81-92

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа в настоящее время остается одной из ведущих проблем здравоохранения. По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) 2017 года, в мире насчитывается до 425 миллионов больных СД. IDF прогнозирует, что к 2045 году число больных СД

составит 629 миллионов. На 2017 год в Российской Федерации насчитывается более 8 миллионов больных СД [1].

Особую проблему представляют собой хронические осложнения СД, такие как нейропатия, ретинопатия, нефропатия, хроническое нарушение мозгового кровообращения. Известно, что в основе всех

перечисленных осложнений СД лежит дисфункция эндотелия. Коррекция эндотелиальной дисфункции у этой когорты больных могла бы стать эффективным способом первичной и вторичной профилактики данных состояний.

Это диктует необходимость поиска сахароснижающего лекарственного средства, которое бы обладало, наряду с основными гипогликемизирующими свойствами, дополнительным эндотелиопротективным действием.

В последние годы высокую эффективность в терапии СД 2-го типа показали препараты из класса инкретиномиметиков, или агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

В настоящее время появляются данные о возможном эндотелиопротективном эффекте данного класса лекарственных средств.

Применение агониста рецептора ГПП-1 лираглутида в культуре эндотелиоцитов в условиях оксидативного стресса и дислипидемии приводит к усилению фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы, аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФ-активируемая протеинкиназа, АМРК) и нарастанию высвобождения NO, являющегося одним из ключевых вазодилататоров [2]. Кроме того, при гипергликемии лираглутид уменьшает гиперпродукцию ингибитора активатора плазминогена-1, а также мРНК молекулы межклеточной адгезии-1 и молекулы сосудистой клеточной адгезии-1, равно как и экспрессию самих указанных белков, что свидетельствует в пользу наличия у препарата эндотелиопротективного действия [3].

В то же время клинические данные о защитном действии агонистов рецептора ГПП-1 в отношении эндотелия крайне противоречивы.

Было показано, что однократное препрандиальное введение эксенатида больным с нарушением толерантности к глюкозе и впервые выявленным СД 2-го типа улучшает эндотелиальную функцию на фоне приема пищи с высоким содержанием жиров или при выполнении перорального глюкозотолерантного теста по сравнению с плацебо [4]. Аналогично, у больных с анамнезом СД 2-го типа более 5 лет лечение эксенатидом вызывает снижение гликемии натощак, массы тела, уровня артериального давления и общего холестерина, также по сравнению с плацебо. На фоне терапии эксенатидом наблюдается нарастание индекса реактивной гиперемии после двух последовательных приемов пищи [5].

Кроме того, агонист рецептора ГПП-1 эксенатид улучшает потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных СД 2-го типа по сравнению с глимепиридом [6].

Имеются данные о том, что применение лираглутида вызывает снижение артериального давления, улучшает показатели липидного спектра, а также положительно влияет на показатели потокзависимой вазодилатации по сравнению с терапией ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [7].

В то же время в другом исследовании терапия эксенатидом в течение 3 месяцев не улучшала реактивности сосудов, определенной при помощи плетизмографии, по сравнению с метформином, у пациентов, страдающих ожирением и нарушением толерантности к глюкозе [8].

Аналогично, в исследовании, проведенном у больных СД 2-го типа, лираглутид не улучшал кровоток в области предплечья, определение которого производилось при помощи венозной окклюзионной плетизмографии на фоне введения ацетилхолина (АХ) или нитропруссид натрия, по сравнению с плацебо и глимепиридом [9].

Возможно, столь противоречивые данные относительно эндотелиопротективного эффекта агонистов рецептора ГПП-1 связаны с большими различиями в дизайне исследования, в длительности анамнеза СД у исследуемых больных, а также со значительными расхождениями в терапии в группах сравнения: плацебо, ингибиторы ДПП-4, имеющие схожие эффекты с агонистами рецептора ГПП-1, препараты сульфонилмочевины или инсулинотерапия — лекарственные средства, способные вызвать гипогликемию, в том числе нераспознанную, что само по себе может негативно сказываться на эндотелиальной функции.

В то же время доказательство наличия у агонистов рецептора ГПП-1 самостоятельного эндотелиопротективного эффекта, не связанного с влиянием на углеводный обмен, может позволить использовать данную группу препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики хронических осложнений СД 2-го типа.

Предметом нашего исследования стал препарат лираглутид, так как он на 97% гомологичен эндогенному ГПП-1.

Существует множество способов оценки функции эндотелия у человека, однако универсального общепринятого метода на настоящий момент нет. Допплерография сосудов микроциркуляторного русла с проведением различных функциональных проб является общедоступным и неинвазивным способом исследования эндотелиальной функции, позволяющим, кроме того, выявлять самые ранние изменения реактивности сосудов и отслеживать их динамику.

Целью нашего исследования стало изучение эндотелиопротективного действия лираглутида у больных СД 2-го типа и выявление его возможной взаимосвязи с улучшением контроля гликемии.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения

В исследование были включены мужчины и женщины от 40 до 75 лет с СД 2-го типа ($n = 64$). У всех больных имел место неудовлетворительный контроль гликемии (гликированный гемоглобин (HbA1 C) от 7,5 до 9,0%) на фоне монотерапии метформином. Исследование проводилось у больных, получавших на момент включения до 2000 мг метформина в сутки, с тем, чтобы была возможна титрация дозы препарата в дальнейшем.

Все пациенты получали фиксированную эффективную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 месяцев до начала данного проекта. Спектр возможных антигипертензивных препаратов был ограничен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Гиполипидемическая терапия была представлена группой статинов. Такое ограничение сопутствующей терапии было обусловлено стремлением максимально лимитировать возможные лекарственные влияния на функцию эндотелия.

В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме гипертонической болезни и дислипидемии. В частности, критериями не включения являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС); нарушения ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; тяжелые хронические осложнения СД; тяжелые нарушения функции печени и почек. Производилось активное исключение ИБС, в том числе безболевой ишемии миокарда, частой среди больных СД 2-го типа. С этой целью выполнялся тредмил-тест. При верификации ИБС таким пациентам назначалась необходимая терапия, включая в общем случае бета-блокаторы, дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, но эта когорта не была включена в дальнейшее исследование.

Дизайн исследования

На момент включения в исследование все пациенты представляли собой общую группу.

В течение 3 месяцев у всех больных проводилась титрация дозы метформина, либо до достиже-

ния удовлетворительного контроля гликемии, либо до максимальной дозы 3000 мг/сут.

Через 3 месяца на повторном визите производилось определение HbA1 C. Пациенты, достигшие показателя HbA1 C менее 7,5%, были включены в группу 1 — у них монотерапия метформином была продолжена еще 6 месяцев. Больные, у которых через 3 месяца концентрация HbA1 C превышала 7,5%, составили группу 2; у них к терапии метформином был добавлен лираглутид (Виктоза, Ново Нордиск, Дания) на последующие 6 месяцев. Через 6 и 9 месяцев от начала проекта производилось повторное определение HbA1 C.

Первоначальная доза лираглутида в группе 2 составляла 0,6 мг/сут. Через 7 дней от момента инициации терапии доза была увеличена до 1,2 мг/сут (при удовлетворительной переносимости).

При недостижении эугликемии на фоне применения лираглутида в дозе 1,2 мг/сут производилось увеличение дозы препарата до 1,8 мг/сут.

В течение всего времени наблюдения при выявлении нежелательных явлений на фоне введения лираглутида, таких как тошнота, рвота, боли в животе, выполнялся биохимический анализ крови с определением уровня трансаминаз и амилазы.

Исходно, а также через 3, 6 и 9 месяцев от начала проекта, помимо определения HbA1 C, выполнялась оценка эндотелийзависимой вазодилатации. Выполнялась доплерографическая оценка линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья при помощи прибора Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия.

Производилось исследование исходной скорости кровотока, затем выполнялся ионофорез 0,3% раствора АХ с помощью прибора «ПоТок» (Каскад-ФТО, Россия). Сила тока составляла 0,9 мА, время экспозиции — 1 минута. После выполнения ионофореза АХ в течение 8 минут ежеминутно определялась линейная скорость кровотока.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США).

В результате проверки распределения на нормальность с применением критерия Шапиро–Уилка было выявлено, что в ряде измерений распределение не соответствует нормальному, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики.

Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса, затем анализ между двумя

группами осуществлялся с применением критерия Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна).

Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR).

Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения p менее 0,05 рассматривались как значимые.

Соблюдение этических требований

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В исследование были включены 64 пациента с СД 2-го типа, 27 мужчин и 37 женщин. 12 больных не явились на повторный визит и прекратили участие в исследовании, в связи с чем дальнейший анализ осуществлялся у 52 пациентов.

Пациенты будущих групп 1 и 2 не различались по наличию отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, по характеру сопутствующей терапии, по факту курения. При этом наблюдалось значимое различие по полу: число лиц женского пола в будущей группе 2 было больше, и по наличию отягощенной наследственности по СД: число лиц с отягощенной наследственностью в группе 2 было больше (табл. 1).

Пациенты будущих групп 1 и 2 не различались по возрасту и длительности анамнеза гипертонической болезни. В то же время длительность анамнеза СД была существенно больше у пациентов группы 2 (табл. 2). В исследование были включены больные с впервые выявленным СД 2-го типа ($n = 7$). Все эти пациенты достигли через 3 месяца удовлетворительного контроля на монотерапии

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КАЧЕСТВЕННЫЕ) ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2

Показатель	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Значимость различий (p)
Пол			0,044
Мужской	14 (50 %)	5 (20,8 %)	
Женский	14 (50 %)	19 (79,2 %)	
Наследственность по ССЗ			0,391
Отягощена	16 (57,1 %)	17 (70,8 %)	
Не отягощена	12 (42,9 %)	7 (29,2 %)	
Наследственность по СД			0,021
Отягощена	6 (21,4 %)	13 (54,2 %)	
Не отягощена	22 (78,6 %)	11 (45,8 %)	
Курение			1,000
Да	6 (21,4 %)	6 (25,0 %)	
Нет	22 (78,6 %)	18 (75,0 %)	
Сопутствующая терапия			
ИАПФ	14 (50,0 %)	10 (41,7 %)	0,762
Сартаны	7 (25,0 %)	8 (33,3 %)	0,532
Диуретики	9 (32,1 %)	11 (45,8 %)	0,363
Блокаторы кальциевых каналов	12 (42,9 %)	9 (37,5 %)	0,771
Статины	12 (42,9 %)	12 (50 %)	0,556

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ)
ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость различий (p)
Возраст, годы	56,0 (49,25; 66,0)	57,0 (54,75; 63,25)	0,430
Длительность анамнеза СД, годы	1,75 (0,0; 5,25)	10,0 (8,0; 15,0)	< 0,001
Длительность анамнеза ГБ, годы	10,0 (2,0; 20,75)	10,0 (2,0; 26,0)	0,819

Примечание: СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь.

Таблица 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ БУДУЩИХ ГРУПП 1 И 2

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость различий (p)
Гликированный гемоглобин, %	8,4 (7,5; 9,0)	7,8 (7,54; 8,7)	0,471
Масса тела, кг	84,0 (85,0; 104,5)	87,0 (74,0; 102,0)	0,527

Таблица 4

**АМПЛИТУДА ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИОНОФОРЕЗА АЦЕТИЛХОЛИНА**

Период	Наименование	А
Исходно	Группа 1	125,4 (110,2; 151,94)
	Группа 2	122,93 (100,0; 143,15)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,59
3 месяца	Группа 1	127,77 (100,0; 199,67)
	Группа 2	136,33 (112,87; 166,54)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,9
6 месяцев	Группа 1	127,5 (109,3; 136,4)
	Группа 2	189,9 (154,29; 217,68)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,0001
9 месяцев	Группа 1	150,07 (113,27; 304,23)
	Группа 2	253,09 (166,2; 309,93)
	Значимость различий между группами 1 и 2	p = 0,39

Примечание: А — амплитуда реакции на ацетилхолин (медиана (25%; 75%)).

метформинном и вошли в группу 1. При этом важно отметить, что различий в исходном уровне HbA1C между описываемыми группами не было. Различий в исходной массе тела между группами 1 и 2 также не было (табл. 3).

Через 3 месяца титрации дозы метформина 28 пациентов (53,8%) достигли уровня HbA1C менее 7,5% (6,75 (6,3; 7,2)%) и составили группу 1; данная группа продолжила получать монотерапию метформинном.

У 24 человек через 3 месяца наблюдения HbA1C превышал уровень 7,5% : 8,2 (7,68; 8,68)%. Они были включены в группу 2, и к терапии метформинном был добавлен лираглутид, первоначально в дозе 0,6 мг/сут с последующей титрацией дозы, как описано выше. Различия в уровне HbA1C между группами 1 и 2 через 3 месяца статистически значимы (p < 0,0001).

Через 6 месяцев от начала проекта у пациентов группы 1 сохранялся удовлетворительный

контроль гликемии, HbA1C составлял 6,89 (6,45; 7,5) %.

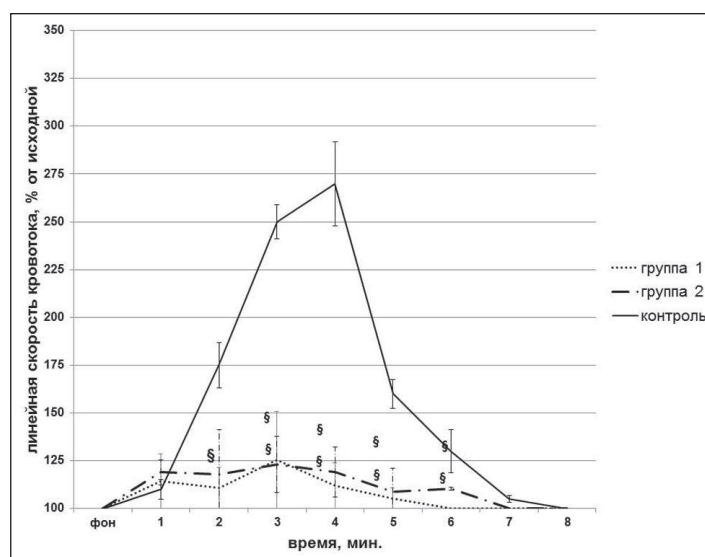
В группе 2 через 6 месяцев от начала исследования, на фоне добавления к терапии лираглутида, в целом наблюдалось некоторое улучшение гликемического профиля. Так, уровень гликированного гемоглобина в группе 2 через 6 месяцев составил 7,6 (7,2; 8,3) %. При этом у пациентов группы 2 через 6 месяцев отмечена более высокая концентрация HbA1C (7,6 (7,2; 8,3) %), чем у пациентов группы 1 (6,89 (6,45; 7,5) %, $p = 0,001$).

У 18 пациентов группы 2 через 6 месяцев достигнуты целевые показатели гликемии (уровень

HbA1C менее 7,5–7,2 (6,88; 7,43) %). У 5 больных наблюдалась положительная динамика в отношении контроля гликемии (снижение концентрации HbA1C на 0,5 % и более за прошедшие 3 месяца). У этих пациентов процент HbA1C составил 7,9 (7,65; 8,4) %. У 1 пациентки наблюдалась отрицательная динамика: произошло нарастание уровня HbA1C с 7,4 до 8,4 %. Больная прекратила дальнейшее участие в исследовании.

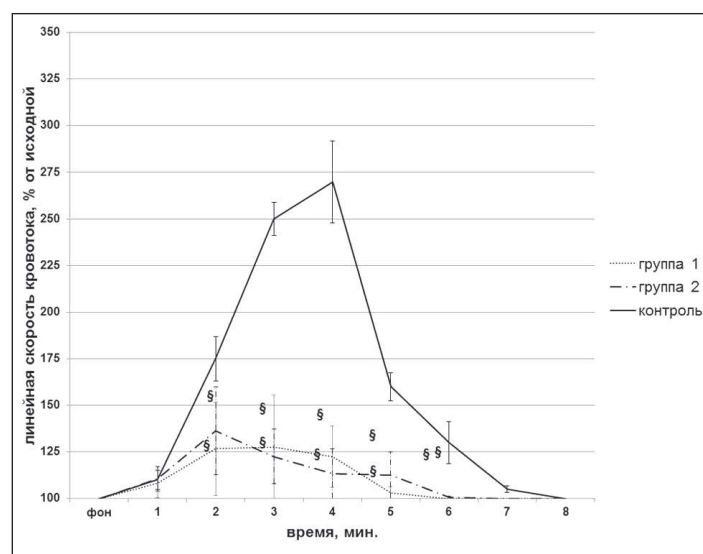
Через 9 месяцев наблюдения в группе 1 в целом сохранялся удовлетворительный контроль гликемии, и уровень HbA1C составлял 6,95 (6,5; 7,75) %. При этом у 25 пациентов HbA1C по-прежнему

Рисунок 1. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (исходно)

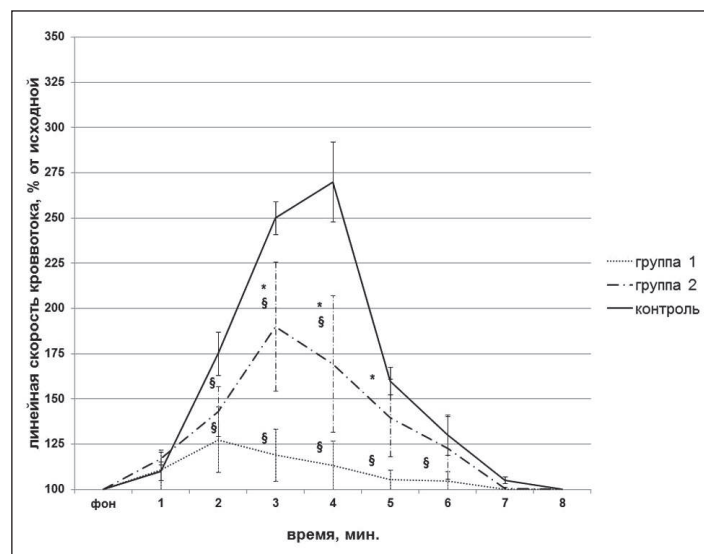


Примечание: медиана (25 %; 75 %); § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

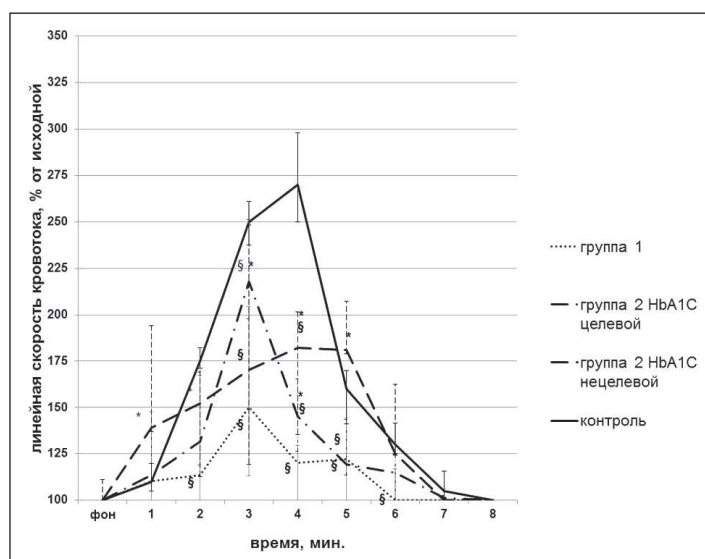
Рисунок 2. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (3 месяца)



Примечание: медиана (25 %; 75 %); § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 3. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (6 месяцев)

Примечание: медиана (25 %; 75 %); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 4. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (6 месяцев), различия между подгруппами

Примечание: медиана (25 %; 75 %); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

не превышал установленного целевого уровня менее 7,5 % : 6,7 (6,2; 7,0)%. У 3 пациентов в группе 1 наблюдалось ухудшение гликемического профиля, что отражалось в нарастании концентрации НbA1C с 7,5 (6,3; 7,5)% до 8,2 (7,6; 8,7)%.

Через 9 месяцев в группе 2 в целом не наблюдалось значимого изменения концентрации НbA1C (7,7 (7,2; 8,2)%), по сравнению с таковой через 6 месяцев наблюдения (7,6 (7,2; 8,3)%, $p = 0,646$).

При этом у 18 человек имела место положительная динамика на фоне комбинированной терапии метформином и лираглутидом, уровень НbA1C составил 7,35 (6,43; 7,75)% при уровне 7,5 (6,95; 8,3)% через 6 месяцев ($p = 0,080$).

У 5 пациентов наблюдалась отрицательная динамика. У них концентрация НbA1C через 9 месяцев составляла 8,1 (7,75; 8,6)%, при уровне 7,5 (7,15; 7,8)% через 6 месяцев ($p = 0,042$).

Исходно как у пациентов группы 1, так и у пациентов группы 2 имело место нарушение ответа на АХ по сравнению со здоровыми людьми, что отражалось в уменьшении амплитуды реакции и укорочении времени реакции (рис. 1). Значения амплитуды ответа на АХ представлены в таблице 4.

Через 3 месяца монотерапии метформином в группе 1 на фоне достижения удовлетворительного контроля гликемии не наблюдалось значимой динамики показателей эндотелийзависимой вазоди-

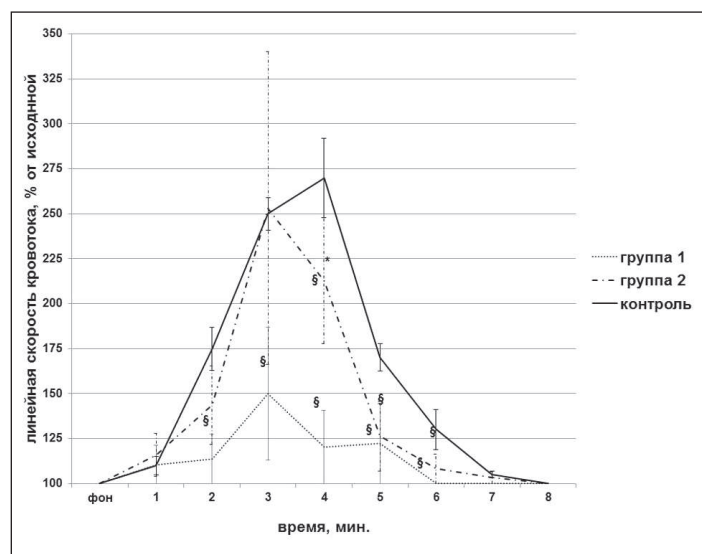
латации. В группе 2 сохранялся неудовлетворительный контроль гликемии, что сопровождалось сохранением нарушенного ответа на АХ. Ни на одной из минут измерения не было установлено значимых различий в линейной скорости кровотока между группами 1 и 2, $p > 0,05$ (рис. 2).

Через 6 месяцев в группе 1 зарегистрирован стойко удовлетворительный контроль гликемии, что, однако, не сопровождалось улучшением показателей эндотелийзависимой вазодилатации. При этом в группе 2, на фоне добавления к терапии лираглутида, наблюдалось улучшение ответа на АХ. Так, линейная скорость кровотока была

выше в группе 2 на 3-й ($p = 0,0003$), 4-й ($p = 0,001$) и 5-й ($p = 0,019$) минутах измерения, по сравнению с группой 1 (рис. 3). Важно отметить, что улучшение показателей эндотелийзависимой вазодилатации имело место как у больных группы 2, достигших эугликемии, так и у тех пациентов, у которых наблюдалась лишь положительная динамика в отношении углеводного обмена (рис. 4).

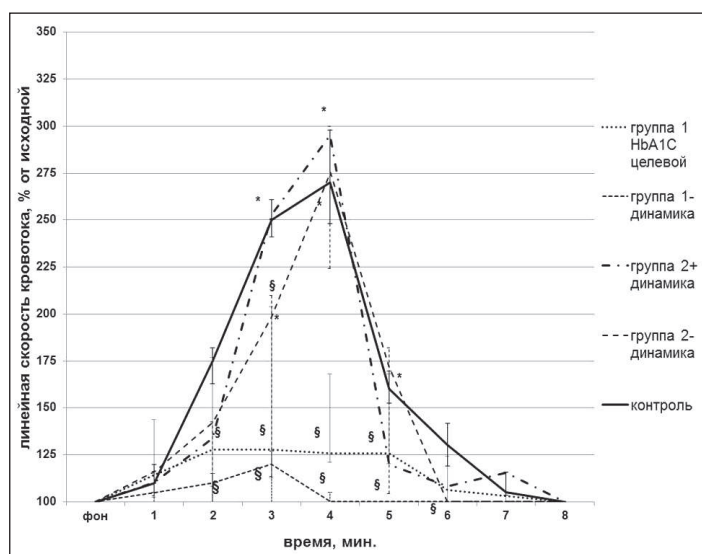
Через 9 месяцев в группе 1 в целом не наблюдалось значимой динамики показателей линейной скорости кровотока. При этом амплитуда и форма реакции на АХ не соответствовали норме как у больных со стойкой эугликемией в течение всего

Рисунок 5. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (9 месяцев)



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рисунок 6. Линейная скорость кровотока после ионофореза ацетилхолина (9 месяцев), различия между подгруппами



Примечание: медиана (25%; 75%); * — $p < 0,05$ между группами 1 и 2; § — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

периода наблюдения, так и у тех пациентов, у которых выявлено ухудшение гликемического профиля (рис. 5, 6).

У пациентов группы 2, получавших комбинированную терапию метформином и лираглутидом, параметры эндотелийзависимой вазодилатации продолжали улучшаться, и амплитуда ответа на АХ практически достигла таковой, характерной для здоровых людей. Амплитуда реакции у пациентов группы 2 не отличалась от амплитуды здоровых субъектов (рис. 5). Улучшение формы кривой эндотелийзависимой вазодилатации наблюдалось как у пациентов с положительной динамикой в отношении углеводного обмена, так и у больных с ухудшением гликемического профиля на фоне комбинированной терапии метформином и лираглутидом (рис. 6).

Обсуждение

В результате проведенного исследования мы подтвердили, что у пациентов с СД 2-го типа на фоне неудовлетворительного контроля гликемии имеет место нарушение вазомоторной функции эндотелия, что проявляется ухудшением АХ-индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации. Учитывая отсутствие значимых различий в форме и амплитуде ответа на АХ между будущими группами 1 и 2 исходно, мы предполагаем, что такие факторы, как длительность анамнеза СД, пол, наличие отягощенной наследственности по СД (различавшиеся между группами 1 и 2), не играют ключевой роли в темпах и интенсивности развития нарушений эндотелийзависимой вазодилатации.

Достижение удовлетворительного гликемического профиля само по себе не приводит к значимому улучшению вазомоторной функции эндотелия. Кроме того, длительность сохранения эугликемии также не оказывает положительного влияния на состояние эндотелия. Так, мы продемонстрировали, что улучшение контроля гликемии в группе 1 на фоне монотерапии метформином не привело к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации.

Кроме того, мы предполагаем, что метформин не обладает самостоятельным защитным действием в отношении эндотелия, так как ни у пациентов с удовлетворительным гликемическим профилем, ни у больных с нарушенным углеводным обменом на монотерапии метформином не отмечено значимого улучшения показателей функции эндотелия.

В то же время добавление к терапии метформином агониста рецептора ГПП-1 лираглутида оказало положительное влияние на вазомоторную функцию эндотелия, и данный эффект был тем более выра-

жен, чем длительнее пациенты получали указанную терапию. Более того, описанный эффект наблюдался не только у тех пациентов, которые достигли эугликемии на фоне комбинированной терапии, но даже у тех, у кого зарегистрировано ухудшение контроля гликемии при использовании лираглутида в комбинации с метформином.

Следовательно, мы предполагаем, что лираглутид обладает самостоятельным протективным эффектом в отношении функции сосудистого эндотелия, и это действие не обусловлено влиянием препарата на углеводный обмен. Описываемый нами эффект реализуется более полно при большей продолжительности лечения. Так, через 3 месяца комбинированной терапии метформином и лираглутидом имело место улучшение показателей ответа на АХ, и амплитуда ответа достигла величины, характерной для здоровых лиц, через 6 месяцев комбинированной терапии.

Полученные нами сведения согласуются с рядом работ, описывающих эндотелиопротективный эффект агонистов рецептора ГПП-1.

Так, Li N. с коллегами (2016) производили инкубацию эндотелиоцитов пупочной вены с пальмитиновой кислотой в течение 16 часов. Далее следовало применение лираглутида в течение 30 минут. Авторы показали, что в присутствии пальмитиновой кислоты в эндотелиоцитах пупочной вены нарастает содержание интерлейкина-6, что нивелируется применением лираглутида. Кроме того, введение лираглутида приводит к усилению фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы и нарастанию высвобождения NO [2].

Лептин, являясь фактором защиты эндотелия, повышает фосфорилирование NO-синтазы, однако данный эффект значительно ослабляется в присутствии пальмитиновой кислоты. Применение лираглутида восстанавливает способность лептина усиливать фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, авторы показали, что агонист рецептора ГПП-1 обладает эндотелиопротективными свойствами, уменьшая воспалительный ответ в эндотелии и снижая лептинорезистентность [2].

В исследовании *in vitro* инкретиномиметик эксенатид усиливает фосфорилирование AMPK и эндотелиальной NO-синтазы, повышая таким образом активность последней, что приводит к увеличению образования оксида азота. В исследованиях *ex vivo* эксенатид и ГПП-1 усиливают вазодилатацию в изолированных подкожных артериолах. Описанные эффекты опосредуются активацией AMPK-пути, активацией эндотелиальной NO-синтазы и уменьшаются под воздействием блокады AMPK [4].

В работе Nomoto H. (2015) пациенты с СД 2-го типа с гликированным гемоглобином $8,6 \pm 0,8\%$ на фоне терапии метформином и/или препаратами сульфонилмочевины в результате рандомизации были распределены на 2 группы: у части к терапии был добавлен агонист рецептора ГПП-1 лираглутид, у части — инсулин гларгин на 14 недель. Авторы показали, что добавление к терапии инсулина длительного действия приводит к ухудшению потокзависимой вазодилатации, по сравнению с терапией лираглутидом, однако различия не достигли статистической значимости. При этом уровень активных форм кислорода, а также ряда маркеров сердечно-сосудистого риска был ниже в группе лираглутида [10].

Как указывалось ранее, в нашем исследовании метформин не продемонстрировал защитных эффектов в отношении эндотелия. Несмотря на это, нельзя исключить взаимного потенцирования действия метформина и лираглутида в составе комбинированной терапии.

Подтверждения данной гипотезы имеются в работах ряда ученых.

В исследование Forst T. с соавторами (2012) были включены пациенты 30–65 лет с СД 2-го типа с удовлетворительным контролем гликемии (гликированный гемоглобин менее 7,0%) на фоне приема стабильной дозы метформина. Часть больных продолжала получать метформин в качестве монотерапии, у части к лечению был добавлен лираглутид 1,2 мг/сут на 6 недель и 1,8 мг/сут на последующие 6 недель. На фоне терапии лираглутидом наблюдалось дополнительное снижение гликированного гемоглобина (с 6,3 до 5,8%). Кроме того, назначение лираглутида привело к уменьшению уровня асимметричного диметиларгинина, Е-селектина и ингибитора активатора плазминогена-1, а также интактного проинсулина. При этом отсутствовали изменения в уровне высокочувствительного С-реактивного белка, сосудистых молекул клеточной адгезии, а также в параметрах сосудистой жесткости. Таким образом, авторы показали, что у пациентов с СД 2-го типа с удовлетворительным гликемическим профилем на фоне монотерапии метформином добавление лираглутида улучшает ряд маркеров сердечно-сосудистого риска [11].

В исследовании Ke J. с соавторами (2017) эндотелиоциты пупочной вены человека подвергались воздействию пальмитиновой кислоты с целью индукции эндотелиальной дисфункции, затем осуществлялась их инкубация с метформином, лираглутидом или их комбинацией. Параллельно мыши $\text{ApoE}^{-/-}$, находившиеся на диете с повышенным содержанием жира, были разделены на 4 группы:

контроль (без терапии), терапия метформином, лираглутидом и их комбинацией. Как на культуре клеток, так и в эксперименте на животных было показано, что комбинация метформина и лираглутида оказывается более эффективной в отношении влияния на эндотелий, чем монотерапия каждым из исследуемых препаратов. Применение метформина повышало экспрессию рецептора ГПП-1 и фосфорилирование протеинкиназы А. В то же время ингибирование протеинкиназы А, но не блокада рецептора ГПП-1, приводило к нивелированию протективного эффекта метформина в отношении эндотелия. Более того, ингибитор АМПК ослаблял вызванное метформином усиление экспрессии рецептора ГПП-1 и фосфорилирование протеинкиназы А. Авторы предполагают, что совместное применение метформина и лираглутида обладает синергическим эффектом в отношении коррекции дисфункции эндотелия. Метформин усиливает экспрессию рецептора ГПП-1 и сигнальный ответ, опосредованный протеинкиназой А-АМПК-зависимым путем, что может лежать в основе описанного синергизма с лираглутидом [12].

Заключение

Таким образом, мы показали, что улучшение контроля гликемии не обладает самостоятельным эндотелиопротективным действием. Большая продолжительность эугликемии не оказывает положительного влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию.

Добавление лираглутида к терапии метформином у больных, не достигших удовлетворительного гликемического профиля на монотерапии метформином, оказывает самостоятельный защитный эффект в отношении вазомоторной функции эндотелия, не связанный с положительным влиянием на гликемический профиль. Данное действие тем более выражено, чем больше продолжительность терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
2. Li N, Zhao Y, Yue Y, Chen L, Yao Z, Niu W. Liraglutide ameliorates palmitate-induced endothelial dysfunction through activating AMPK and reversing leptin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(1):46–52. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.095
3. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of

plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol.* 2009;201(1):59–66. doi:10.1677/JOE-08-0468

4. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, Schwenke DC, Reaven PD. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1028–30. doi:10.2337/dc09-1961

5. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes.* 2015;64(7):2624–35. doi:10.2337/db14-0976

6. Irace C, De Luca S, Shehaj E, Carallo C, Loprete A, Scavelli F et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10 (1): 72–7. doi:10.1177/1479164112449562

7. Suzuki K, Tanaka S, Aoki C, Kato K, Jojima T, Aso Y. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin. *Dokkyo J Med Sci.* 2014;41(3):211–220.

8. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with prediabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:64. doi:10.1186/1475-2840-11-64

9. Nandy D, Johnson C, Basu R, Joyner M, Brett J, Svendsen CB et al. The effect of liraglutide on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(6):419–30. doi:10.1177/1479164114547358

10. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Miyoshi A et al. A comparison of the effects of the GLP-1 analogue liraglutide and insulin glargine on endothelial function and metabolic parameters: a Randomized, Controlled Trial Sapporo Athero-Incretin Study 2 (SAIS2). *PLoS One.* 2015;10(8): e0135854. doi:10.1371/journal.pone.0135854

11. Forst T, Michelson G, Ratter F, Weber MM, Anders S, Mitry M et al. Addition of liraglutide in patients with type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabet Med.* 2012;29 (9):1115–8. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03589.x

12. Ke J, Liu Y, Yang J, Lu R, Tian Q, Hou W et al. Synergistic effects of metformin with liraglutide against endothelial dysfunction through GLP-1 receptor and PKA signalling pathway. *Sci Rep.* 2017;7:41085. doi:10.1038/srep41085

Информация об авторах

Симаненкова Анна Владимировна — аспирант, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Макарова Марианна Николаевна — клинический ординатор по специальности «Эндокринология» кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Бутото Мария Игоревна — заведующая отделением функциональной диагностики клиники научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и мета-

болизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anna V. Simanenkova, MD, PhD, Student, Assistant, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Marianna N. Makarova, MD, Resident in Endocrinology, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Maria I. Butomo, MD, PhD, Head, Department of Functional Diagnostics, Research Institute of Cardiovascular Diseases Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Laboratory of Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Faculty Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, General Director, Almazov National Medical Research Centre.