Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты

К.м.н. О.Ю. СУХАРЕВА*, И.А. ШМУШКОВИЧ, Е.А. ШЕСТАКОВА, член-корр. РАМН М.В. ШЕСТАКОВА

The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects

O.YU. SUKHAREVA, I.A. SHMUSHKOVICH, E.A. SHESTAKOVA, M.V. SHESTAKOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

При сахарном диабете 2-го типа (СД2) сердечно-сосудистые заболевания являются важнейшей причиной высокой смертности пациентов. Кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих средств становится определяющей при выборе тактики лечения СД2, что закреплено в отечественных и международных рекомендательных документах. В последнее время стали доступны данные о множественных воздействиях, оказываемых инкретинами на сердечно-сосудистую систему, и потенциальных кардиопротективных свойствах препаратов, механизм действия которых основан на инкретиновом эффекте.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, инкретин-направленная терапия, ингибиторы ДПП-4.

Cardiovascular diseases are the commonest cause of high mortality rate among the patients with type 2 diabetes mellitus. (DM2). The safety of hypoglycemic agents considered as potential risk factors of cardiovascular pathology becomes an increasingly important concern in the choice of the strategy for the treatment of DM2 as recommended in the relevant domestic and international guidelines. The data of multifaceted action exerted by incretins on the cardiovascular system have recently become available. The potential cardioprotective properties of incretin-based pharmaceutical products and mechanisms of their action are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, incretin-based therapy, DPP-4 inhibitors.

Одной из важнейших проблем, связанных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), является повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), независимое от других факторов [1]. В большинстве случаев причиной сокращения продолжительности жизни у больных СД на 5—10 лет по сравнению с лицами без СД являются именно ССЗ [2]. При СД смертность от ИБС в 3—5 раз выше, чем в популяции без диабета [3, 4]. Убедительно доказана тесная взаимосвязь гипергликемии и повышенного риска сосудистых осложнений, а для микрососудистых осложнений показана и возможность его значительного снижения при строгом гликемическом контроле [5—8]. Однако в отношении макрососудистой патологии при СД2 ситуация оказалась не столь очевидной. В частности, масштабные рандомизированные исследования не показали снижения риска общей или сердечно-сосудистой смертности при интенсивном сахароснижающем лечении (напротив, в исследовании ACCORD обнаружено даже ее увеличение) [9—11].

Это было учтено при разработке сразу нескольких международных и национальных рекомендательных документов по лечению СД2, обновленных в 2011—2012 гг. [12—14]. Основополагающим принципом лечения в них была определена безопасность проводимой терапии (прежде всего — сердечно-сосудистые аспекты).

Во все новые алгоритмы лечения СД2 вошла относительно новая группа сахароснижающих средств: препараты инкретинового ряда. И если долгосрочная безопасность инкретин-направленной терапии несомненно подлежит дальнейшей оценке, то уникальный глюкозозависимый механизм действия стал основанием считать эти препараты имеющими существенные преимущества, особенно у пациентов групп риска.

Система инкретинов при СД2

Инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стимулирующие секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Наиболее изученными являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП). ГПП-1 образуется в L-клетках дистального отдела кишечника, а ГИП высвобождается из К-клеток проксимальной части тонкой кишки. Инкретины стимулируют секрецию инсулина β-клетками, обеспечивая не менее 50% ее постпрандиального компонента.

Рецепторы ГПП-1 (но не ГИП) представлены также на α-клетках поджелудочной железы, поэтому ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона. При сти-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: olgasukhareva@mail.ru

муляции рецепторов ГПП-1 в центральной и периферической нервной системе снижается аппетит, уменьшается количество потребляемой пищи, замедляется эвакуация пищи из желудка, что опосредованно также снижает уровень гликемии. ГПП-1 и ГИП в организме быстро деградируют вследствие расщепления ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4); период полужизни нативного ГПП-1 составляет 2 мин, ГИП — 5—7 мин [15—18].

Инкретиновый эффект у пациентов с СД2 значительно снижен [19]. Однако, если при этом ГИП теряет свое инсулинотропное действие, то ГПП-1, напротив, сохраняет способность стимулировать секрецию инсулина и подавлять выработку глюкагона, хотя его концентрация в плазме при СД2 значительно снижается. Вследствие этого именно модулирование эффектов ГПП-1 легло в основу разработки новых сахароснижающих препаратов. Были созданы ингибиторы ДПП-4 (восстанавливающие физиологические концентрации инкретинов в крови) и устойчивые к деградации агонисты рецепторов ГПП-1 (создающие фармакологические концентрации). По мере накопления данных появляются основания предполагать у препаратов инкретинового ряда кардиопротективное действие, не связанное с их сахароснижающим потенциалом.

Влияние ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему

К настоящему времени накоплено большое количество данных о влиянии ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему, механизмы этих эффектов отличаются от опосредованных снижением гликемии (вследствии усиления секреции инсулина).

Рецепторы ГПП-1 широко представлены в организме и, помимо ЖКТ, нервной системы, легких, почек, лимфоцитов, были найдены также в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндокарде и эндотелиальных клетках, что стало базисом для изучения его сердечно-сосудистых эффектов [20, 21]. Рецепторы ГПП-1 (наряду с рецепторами к глюкагону, секретину, кальцитонину, соматолиберину, паратиреоидному гормону, вазоинтестинальному пептиду) относятся к классу В семейства рецепторов, сопряженных с G-белками (GCPR) [22].

ГПП-1 и ишемия миокарда

Положительное влияние ГПП-1 на миокард в условиях ишемии показано как в эксперименте, так и в клинике. Особое внимание уделяется изучению влияния ГПП-1 при ишемическом повреждении миокарда, в том числе при повреждении «ишемия—реперфузия». Известно, что восстановление поступления кислорода при возобновлении кровотока может вызывать дополнительное повреждение миокарда вследствие появления свободных радикалов кислорода, перегрузки кальцием, истощения энергетических запасов. Подобные процессы влияют на степень некроза и апоптоза в кардиомиоцитах, что в итоге определяет конечный размер зоны инфаркта [23].

Экспериментальные исследования показали, что инкубация кардиомиоцитов с ГПП-1 или его аналогами повышает выживаемость клеток и ингибирует процессы некроза и апоптоза в различных неблагоприятных условиях [23]. Введение ГПП-1 вместе с ингибитором ДПП-4 в модели, аналогичной повреждению «ишемия—реперфузия», на изолированных сердцах грызунов, уменьшало размер зоны инфаркта и снижало активацию проапоптотического протеина Bad [24].

У кроликов в условиях «ишемии—реперфузии» введение ГПП-1, комбинированного с негликозилированным трансферрином человека, как до ишемии, так и в начале реперфузии уменьшало потерю массы кардиомиоцитов [25]. У собак 24-часовая инфузия ГПП-1 после коронарной окклюзии и последующего восстановления кровотока уменьшала зону акинеза [26]. У крыс также показано уменьшение зоны инфаркта при введении ГПП-1 до развития ишемии и в момент реперфузии [27]. Однако в модели открытого свиного сердца инфузия ГПП-1, хотя и уменьшала концентрации пирувата и лактата в условиях гипоксии на фоне ишемии и последующей реперфузии, но не оказывала значительного влияния на распространенность некроза тканей [28]. В этом конкретном случае использование ингибитора ДПП-4 могло бы привести к другим результатам, так как увеличило бы очень короткое время действия нативного ГПП-1 [29].

Таким образом, применение ГПП-1 у животных в целом оказывало положительное влияние на миокард в условиях ишемии.

Влияние ГПП-1 на ишемию миокарда у лиц с ИБС

В пилотном исследовании L. Nikolaidis и соавт. [30] у 10 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) инфузия ГПП-1 после ангиопластики в дозе 1,5 пмоль/кг/мин в течение 72 ч значительно улучшала регионарную и глобальную сократительную функцию по сравнению с контролем (11 пациентов, не получавших ГПП-1). Положительное влияние ГПП-1 на функциональное состояние миокарда наблюдалось и у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ). У 20 пациентов с ИБС и сохраненной функцией ЛЖ, которым планировалось проведение АКШ, проводили непрерывную инфузию ГПП-1 (1,5 пмоль/кг/мин), начиная за 12 ч до операции и заканчивая через 48 ч после вмешательства. По сравнению с лицами, получавшими стандартную терапию, применение ГПП-1 уменьшало потребность в инотропных, вазоактивных и антиаритмических препаратах для достижения сопоставимых гемодинамических характеристик [31]. Вну-

тривенное введение ГПП-1 до и после стресс-эхокардиографического теста с добутамином у 14 пациентов с ИБС (из них 4 с СД2) предупреждало дисфункцию ЛЖ и уменьшало выраженность постишемического нарушения функции миокарда [32].

В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33] у 172 пациентов, подвергавшихся первичной ангиопластике вследствие ИМ с подъемом сегмента ST, изучали эффекты 6-часовой инфузии агониста рецепторов ГПП-1 эксенатида (начинавшейся за 15 мин до реперфузии). В результате было показано уменьшение размера инфаркта относительно зоны ишемии, оцененное с помощью магнитно-резонансного исследования через 90 дней после выполнения инфузии, однако без значимых различий в сократимости ЛЖ и смертности среди пациентов.

ГПП-1 и сердечная недостаточность

Исследования у животных. У собак с сердечной недостаточностью (СН) на фоне дилатационной кардиомиопатии 48-часовая инфузия рекомбинантного ГПП-1 (рГПП-1) значительно улучшала функцию ЛЖ (увеличение ударного и минутного объема, уменьшение конечного диастолического давления) и снижала системное сопротивление сосудов. Улучшение функции ЛЖ при этом было связано с увеличением поступления глюкозы в кардиомиоциты в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа [34]. Применение ГПП-1 в течение 3 мес у крыс с СН и спонтанной гипертензией улучшало выживаемость животных и обеспечивало сохранение функции ЛЖ, что ассоциировалось со снижением кардиального индекса апоптоза и активации каспазы-3 [35]. У грызунов с СН, развившейся после ИМ, инфузия в течение 11 нед ГПП-1 либо эксенатида приводила к уменьшению ремоделирования миокарда, улучшению сердечной функции (в том числе фракции выброса (ФВ) ЛЖ) и повышению выживаемости [36].

Клинические исследования у пациентов с СН. В пилотном исследовании у 6 пациентов с СД2 и СН (I—III ф.к. по классификации NYHA) на фоне ИБС подкожное введение рГПП-1 в дозе 3—4 пмоль/кг/мин в течение 72 ч сопровождалось тенденцией к улучшению систолической и диастолической функции сердца как в покое, так и при физической нагрузке [37]. У 12 пациентов с СН III—IV ф.к. (фракция выброса <40%) постоянная инфузия рГПП-1 (2,5 пмоль/кг/мин) проводилась в течение 5 нед дополнительно к стандарной терапии. Наблюдалась положительная динамика показателей функции ЛЖ (увеличение ФВ и возрастание потребления кислорода кардиомиоцитами), наряду с улучшением результатов нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой и оценки пациентами качества жизни [38]. В уже упоминавшемся исследовании у лиц с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ и ангиопластики [30] введение рГПП-1, помимо улучшения глобальной и регионарной сократимости ЛЖ (сохранявшегося в течение нескольких недель после выписки из стационара), сопровождалось уменьшением длительности госпитализации. В недавнем исследовании [39] у 15 пациентов с СН II—III ф.к. и ИБС (без СД2) введение рГПП-1 (0,7 пмоль/кг/мин) в течение 48 ч не сопровождалось значимыми изменениями ФВ ЛЖ и сердечного индекса; отмечалось небольшое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на (2 уд/мин) и диастолического артериального давления (ДАД) (на 3 мм рт.ст.) [39]. В данном случае небольшая длительность инфузии рГПП-1 могла быть недостаточной для улучшения сердечной функции при декомпенсированной СН [40].

Возможные механизмы кардиопротективного действия ГПП-1

Определенный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска вносит прямое влияние ГПП-1 на уровень гликемии. Однако несомненно, что ведущие механизмы кардиопротективных эффектов ГПП-1 являются глюкозонезависимыми. Связывание ГПП-1 с его рецептором в миокарде приводит к повышению продукции цАМФ и активации протеинкиназы А, в результате чего повышается клеточный захват глюкозы и улучшается сократимость. При этом ГПП-1 независимо от уровня инсулина в плазме повышает чувствительность кардиомиоцитов к инсулину и поступление глюкозы в клетки миокарда [34, 41].

Воздействие на процессы апоптоза

ГПП-1, связываясь с рецептором, подавляет процессы апоптоза β-клеток и кардиомиоцитов, активируя образование цАМФ и фосфофоинозитол-3-киназу (PI3-K) [24, 42]. В условиях повреждения ишемия—реперфузия цитопротекция в значительной степени обусловлена антиапоптотическим эффектом активации RISK–киназ (Reperfusion Injury Salvage Kinase), к которой относятся и PI3K, и экстрацеллюлярные сигнал-регулируемые киназы (ERK 1/2) [23, 43]. ГПП-1 активирует серин-треониновую киназу (Akt). Благоприятное кардиотропное действие Akt обусловлено ее способностью ингибировать процессы клеточной смерти кардиомиоцитов и улучшать выживаемость клеток миокарда, подвергшихся ишемии [44]. ГПП-1 активирует антиоксидантный ген гемооксигеназы-1 (HO-1). Эхокардиографическими и гистоморфометрическими методами было показано, что это приводит к уменьшению процессов фиброза и ремоделирования миокарда, восстановлению функции ЛЖ и размеров камер сердца после ИМ [45]. HO-1 является протективным антиоксидантным энзимом, действующим

через индукцию экспрессии гена ядерного фактора транскрипции Nrf2, вследствие чего происходит активация Akt [46]. Предполагается, что положительное воздействие ГПП-1 на миокард может быть связано и с активацией других сигнальных путей (гликогенсинтазкиназа-3β, семейство протеинов Bcl-2), а также благодаря благоприятным эффектам PPARs-β и -δ [23, 47].

Кардиопротективное действие ГПП-1 может осуществляться и посредством *рецептор-независимых механизмов*. Предполагается, что считавшийся ранее биологически неактивным первичный метаболит ГПП-1 (9—36) амид, образующийся после взаимодействия с ДПП-4 и обладающий очень низкой аффинностью к рецептору ГПП-1 — также играет цитопротективную роль, ингибируя процессы клеточной смерти в кардиомиоцитах в условиях повреждения ишемия—реперфузия посредствм PI3 и ERK 1/2-зависимых сигнальных путей [23]. В экспериментальной модели ГПП-1 (9—36) улучшал выживаемость кардиомиоцитов мышей при введении перед 48-часовой гипоксией [48]. У собак с дилатационной кардиомиопатией введение ГПП-1 (9—36) в течение 48 ч сопровождалось улучшением сократимости ЛЖ и повышением захвата глюкозы кардиомиоцитами [49]. ГПП-1 (9—36) влияет и на сосудистое русло (сосудорасширяющий эффект), действуя посредством образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с участием NO [50].

Таким образом, ГПП-1 (9—36), предположительно действуя через отдельный рецептор, способствует улучшению сердечной функции, улучшает поступление глюкозы в кардиомиоциты, снижает интенсивность процессов апоптоза и стимулирует вазодилатацию.

Влияние ГПП-1 на гемодинамические характеристики (АД и ЧСС)

Вероятно, гемодинамические эффекты ГПП-1 являются видоспецифичными. У крупных животных и человека прессорные эффекты ГПП-1, как правило, не проявляются. Результаты исследований у грызунов противоречивы; во многих экспериментах было получено увеличение ЧСС и АД (предположительно посредством активации нервной системы и экспрессии Fos-фактора) [51, 52]. Однократное введение ГПП-1 телятам приводило к увеличению ЧСС, но никак не влияло на АД [53]. Следует отметить, что у грызунов чаще всего применялись супрафизиологические дозы в виде болюсных инъекций, тогда как у людей и крупных животных использовались относительно низкие концентрации ГПП-1. Тем не менее, у соль-чувствительной линии мышей ГПП-1 оказывал антигипертензивное и нефропротективное действие, предположительно благодаря снижению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах или воздействию на метаболизм ангиотензина II в почках [54, 55].

В клинических исследованиях введение ГПП-1 не сопровождалось четким хронотропным или прессорным эффектом [31, 37, 38]. Напротив, агонисты рецепторов ГПП-1 в большинстве случаев снижали САД и/или ДАД. Недавний анализ 6 исследований (всего 2171 пациент) [56] показал, что применение эксенатида в течение 6 мес и более снижает САД (преимущественно у пациентов с высоким исходным его уровнем), однако не влияет на величину ДАД. В целом применение ингибиторов ДПП-4 также приводило к небольшому снижению АД (чаще систолического) [40].

Точные механизмы влияния ГПП-1 на АД и ЧСС у животных и человека остаются неясными. Одним из них может быть непосредственная стимуляция рецепторов ГПП-1 на гладкомышечных клетках сосудов [57]. Кроме того, влияние ГПП-1 на гемодинамические параметры может быть обусловлено эндотелий-зависимой вазодилатацией (вследствие как NO-зависимых, так и NO-независимых механизмов) [58].

ГПП-1 и дислипидемия

ГПП-1 замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает интестинальный ток лимфы, абсорбцию триацилглицерина, синтез аполипопротеина B-48, что в совокупности замедляет высвобождение триглицеридов в кровь после приема жирной пищи [59]. В экспериментальных исследованиях ГПП-1 повышал липолиз в изолированных адипоцитах крыс, а в человеческих адипоцитах проявлял как липолитические (при низких дозах), так и липогенные (при увеличении доз в 10—100 раз) эффекты [60, 61]. Внутривенное введение ГПП-1 (1,2 пмоль/кг/мин) в течение 6,5 ч у здоровых лиц снижало уровень НЭЖК и постпрандиальную концентрацию триглицеридов [62]. Снижение постпрандиальных концентраций липидов у человека подтверждено многими исследованиями, в которых применялись как ГПП-1, так и агонисты рГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 [63].

Влияние ГПП-1 на состояние сосудистого русла

Хорошо известна тесная взаимосвязь СД, состояния эндотелия, прогрессирования атеросклероза и ССЗ. Результаты исследований свидетельствуют о положительном воздействии ГПП-1 на эндотелий. Эти эффекты опосредованы рецепторами ГПП-1, экспрессирующимися в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, макрофагах и моноцитах [50, 64]. ГПП-1 оказывает сосудорасширяющий эффект не только посредством воздействия на продукцию (NO), но и независимо от него, через рецепторы к ГПП-1 на гладкомышечных клетках сосудов.

Другим важным механизмом воздействия ГПП-1 на эндотелий является подавление экспрес-

сии гена рецептора конечных продуктов гликирования (КПГ), играющего ключевую роль в повреждении сосудистой стенки у пациентов с СД2 [65]. Таким образом, ГПП-1 препятствует процессам гликирования и повреждения эндотелия [66]. Ингибируя аккумуляцию моноцитов/макрофагов, ГПП-1 замедляет темпы прогрессирования атеросклероза. В некоторых клинических исследованиях показано, что агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 улучшают соотношение проинсулин/инсулин, являющееся маркером атеросклеротического процесса [67].

Возможные механизмы кардиопротекции при ингибировании ДПП-4

Ингибирование ДПП-4 может положительно влиять на сердечно-сосудистую систему посредством увеличения концентрации нативного ГПП-1. Помимо этого, кардиопротекция возможна вследствие воздействия через другие субстраты ДПП-4 (факторы роста, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды) [68].

Совокупность субстратов ДПП-4, потенциально оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему [40]:

— *Нейропептид Y (NPY)*. Рецепторы NPY, обладающего мощным ангиогенным действием, обнаружены в сосудах и кардиомиоцитах. ДПП-4 преобразует NPY (1—36) в NPY (3—36). Ингибирование ДПП-4 и изменение соотношения NPY (1—36)/NPY (3—36) может оказывать влияние на АД, трансдукцию сигнала в кардиомиоцитах, состояние жировой ткани и воспаление [69].

— *Мозговой натрийуретический пептид (BNP)*. BNP секретируется в желудочках мозга в ответ на растяжение кардиомиоцитов или перегрузку объемом. BNP стимулирует продукцию цГМФ, что приводит к артериальной и венозной дилатации. Поэтому ингибирование ДПП-4 и снижение деградации BNP может усиливать положительные эффекты пептида [70].

— *Фактор стромальных клеток-1 (SDF-1α):* (*см . ниже)*.

Другими субстратами ДПП-4, обладающими воздействием на сердечно-сосудистую систему, являются ГИП, ГПП-2, субстанция Р, брадикинин, пептид YY. Однако механизмы их кардиотропных эффектов требуют уточнения.

Ингибирование ДПП-4: влияние на воспаление и атеросклероз

Предполагается, что ингибирование ДПП-4 может быть связано с подавлением воспаления в сосудистой стенке, способствующим прогрессированию атеросклероза, уменьшением эндотелиальной дисфункции и активацией ангиогенеза в зоне повреждения.

Подавление активности ДПП-4 ситаглиптином приводило к значимому снижению уровня провоспалительного моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), который способствует направленному движению моноцитов в зоны атеросклеротических бляшек и висцеральной жировой ткани [71]. Поскольку атеросклероз в определенной степени является иммуновоспалительным заболеванием, возможно, что ДПП-4 (являясь иммуномодулятором) влияет на иммунные процессы, ассоциированные с атеросклеротическим поражением.

Ингибирование ДПП-4 модулирует липосахарид-индуцированное фосфорилирование ERK-киназ в гистиоцитах U937-линии, участвующих в прогрессировании атеросклероза [72]. У мышей, в течение 12 нед получавших диету с высоким содержанием жиров, фармакологическое подавление ДПП-4 приводило к снижению количества воспалительных клеток и CD11b +/+F4/80 макрофагов в висцеральной жировой ткани и сосудистой стенке, а также и уменьшению экспрессии генов ряда цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО-α и ИЛ-12 в жировой ткани и MCP-1, ИЛ-6, ИЛ-12, индуцируемый интерфероном-γ протеин-10 (IP-10) в островках поджелудочной железы [73]. У мышей с СД на фоне гаплонедостаточности глюкокиназы ингибирование ДПП-4 предотвращало инфильтрацию Т-клетками и провоспалительными макрофагами и снижало экспрессию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Кроме того, у мышей подавление ДПП-4 приводило к уменьшению накопления жира в печени и предотвращало развитие неалкогольной жировой болезни печени, являющейся частым компонентом метаболического синдрома и СД2 [74].

Ингибирование ДПП-4: влияние на эндотелий

ДПП-4 экспрессируется на эндотелиальных клетках преимущественно в микроциркуляторном русле [75]. Экспрессия и активность ДПП-4 в эндотелии, как показали исследования *in vitro*, возрастают при высоком уровне глюкозы в клетках эндотелия капилляров [76]. Фармакологическое или генетическое (через короткие ингибирующие РНК) подавление ДПП-4 увеличивает рост эндотелиальных клеток *in vitro*. Воздействие на эндотелиальные клетки путем ингибирования ДПП-4 связано с повышением миграции этих клеток, их ростом в аорте и ангиогенезом *in vivo* [77].

Ингибирование ДПП-4 и циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники

Одним из самых важных эффектов ингибирования ДПП-4 является влияние на циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), высвобождающиеся из костного мозга и обладающие способностью восстанавливать эндотелий и по-

вреждения сосудистой стенки [78]. При сосудистых повреждениях или ишемии высвобождаются факторы роста и цитокины, мобилизующие EPCs в область повреждения. EPCs способны образовывать локальные «заплатки» на участках поврежденного эндотелия, восстанавливая целостность интимы сосудов. Впоследствии EPCs дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки и происходит функциональное восстановление кровеносного русла [79]. EPCs могут мигрировать в субэндотелиальное пространство, где принимают участие в формировании новых кровеносных сосудов.

Одним из наиболее важных хемокинов для EPCs является фактор стромальных клеток-1 (SDF-1α), который связывается с CXC-хемокиновым рецептором 4-го типа (CXCR4) и стимулирует мобилизацию EPCs из костного мозга. В периферических тканях в условиях гипоксии SDF-1α выступает в роли индуктора направленного движения EPCs в область ишемического повреждения [80]. SDF-1α является физиологическим субстратом ДПП-4; предполагают, что ингибирование ДПП-4 приводит к увеличению уровня SDF-1α с последующей стимуляцией EPCs [81]. В опытах на животных (мыши с генетическим отсутствием ДПП-4 или ее фармакологическим ингибированием) наблюдалось увеличение хемотаксиса EPCs к участкам поврежденного миокарда, в результате чего снижалось ремоделирование миокарда, улучшались функциональные показатели и повышалась выживаемость [82]. Эти результаты могут частично объяснять протективные сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов ДПП-4.

Ингибирование ДПП-4 приводит также к уменьшению эндотелиальной дисфункции и увеличению эндотелийзависимого высвобождения NO не только за счет механизмов, связанных с эффектами ГПП-1 и улучшением гликемического контроля. Как показали эксперименты на животных, ингибирование ДПП-4 на фоне блокады клеточных рецепторов к ГПП-1 сопровождалось увеличением высвобождения NO через активацию Akt–eNOS (эндотелиальная NO-синтаза) пути [83]. К другим возможным механизмам, способствующим увеличению синтеза NO в эндотелии при ингибировании ДПП-4, относятся увеличение концентрации L-аргинина, являющегося основным субстратом для синтеза NO, и кофакторов реакции синтеза NO, в первую очередь тетрагидробиоптерина, а также уменьшение уровня эндогенного ингибитора eNOS — асимметричного диметиларгинина, который блокирует превращение аргинина в цитруллин под действием NO-синтазы, таким образом нарушая синтез антиатерогенного NO [84].

Ингибирование ДПП-4: влияние на миокард

Исследования на животных показывают, что ингибиторы ДПП-4 могут улучшать сердечно-сосудистые исходы после ИМ. У мышей с СД и индуцированным ИМ более высокая выживаемость отмечалась у животных с генетическим отсутствием ДПП-4 либо при применении ингибитора ДПП-4 — ситаглиптина [85]. В другом эксперименте [86] у мышей с ожирением и СД использование ингибитора ДПП-4 после ишемии и реперфузии приводило к уменьшению зоны инфаркта и было связано с активацией кардиопротекивного PI3K/Akt пути. Положительное влияние ингибирования ДПП-4 на функцию ЛЖ после ИМ может быть опосредовано через SDF-1α. Размещение мезенхимальных стволовых клеток с ингибитором ДПП-4 дипротином А в области инфаркта ЛЖ у мышей приводило к улучшению функции миокарда и активации ангиогенеза через SDF-1α [87].

Аспекты сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств являются основополагающими не только для клинической практики (что закреплено в рекомендательных документах профессиональных сообществ) [13, 14], но и для фарминдустрии. С 2008 г. FDA обязывает фармпроизводителей подтверждать отсутствие неприемлемого повышения сердечно-сосудистого риска для всех новых сахароснижающих препаратов [88]. Это оказывает влияние на всю практику проведения клинических исследований: потребуется дополнительное включение пациентов групп высокого риска, предоставление данных о минимум 2-летней кардиоваскулярной безопасности, а все исследования II и III фазы должны включать проспективную независимую оценку сердечно-сосудистых событий.

Первым сахароснижающим препаратом, соответствующим данным требованиям, стал ингибитор ДПП-4 — саксаглиптин [89]. Был проведен метаанализ 8 клинических исследований (4607 пациентов, из них 3356 получали саксаглиптин) влияния препарата на риск развития ССЗ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт). У 81% пациентов, помимо СД2, имелся в анамнезе еще хотя бы один независимый сердечно-сосудистый фактор риска. Частота развития ССЗ среди пациентов, получавших саксаглиптин, была значительно ниже, чем в контрольной группе, — 0,7% против 1,4% (при ОР 0,44 и 95% ДИ 0,24—0,82). Эти результаты подтвердили кардиоваскулярную безопасность саксаглиптина и позволили предположить, что препарат обладает кардиопротективным действием [90].

Таким образом, данные клинических и экспериментальных исследований создают основу для гипотезы о снижении сердечно-сосудистого риска при применении инкретин-направленной терапии. Для подтверждения этого предположения было начато большое количество крупных многоцентровых исследований с применением препаратов инкретинового ряда: эксенатида (EXCEL), лираглютида (LEADER), ликсисенатида (ELIXA), дулаглютида

(REWIND), ситаглиптина (TECOS), алоглиптина (EXAMINE), линаглиптина (CAROLINA), вилдаглиптина [40]. Одним из наиболее крупных является рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial). Планируется включение около 16 000 пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые события, либо множественные кардиоваскулярные факторы риска, с периодом наблюдения 5 лет для оценки влияния препарата саксаглиптин на снижение риска развития ССЗ [91].

Заключение

В настоящее время аспекты сердечно-сосудистой безопасности являются приоритетными при выборе индивидуальной тактики ведения пациента с СД2. Можно предполагать отсутствие увеличения риска ССЗ у пациентов с СД2 при использовании препаратов инкретинового ряда. Более того, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о возможности кардиопротективных свойств у этих лекарственных препаратов. Предполагаемые кардиопротективные эффекты ингибиторов ДПП-4 осуществляются независимо от улучшения контроля гликемии как через рецепторы ГПП-1, так и через механизмы, независимые от ГПП-1 (возможно ассоциированные с противовоспалительным и вазопротективным эффектами).

Тем не менее последствия воздействия на рецепторы ГПП-1 и ингибирования ДПП-4 требуют дальнейшего изучения. Ожидается подтверждение влияния инкретин-направленной терапии на снижение сердечно-сосудистого риска результатами стартовавших крупных международных многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease:a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215—2222.
2. *Gardner I.D., Morris A.D.* Vascular complications of diabetes. BMJ 2000; 320: 1062—1066.
3. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.* Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabet Care 1993; 16: 434—444.
4. *Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. NEJM 1998; 339: 229—234.
5. *Mazzone T., Chait A., Plutzky J.* Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet 2008; 371: 1800—1809.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837—853.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854—865.
8. *Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabet Res Clin Pract 1995; 28: 103—117.
9. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.,* VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129—139.
10. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560—2572.
11. *Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C.Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H.Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545—2559.
12. International Diabetes Federation. Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes. Доступно на http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes
13. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2-го типа. Сахарный диабет 2011; 4: 6—17.
14. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577—1596.
15. *Deacon C.F., Carr R.D., Holst J.J.* DPP-4 inhibitor therapy: new directions in the treatment of type 2 diabetes. Front Biosci 2008; 13: 1780—1794.
16. *Baggio L.L., Drucker D.J.* Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132: 2131—2157.
17. *Holst J.J.* The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007; 87: 1409—1439.
18. *Holst J.J., Vilsboll T., Deacon C.F.* The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009; 297: 127—136.

19. *Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: 46—52.
20. *Wei Y., Mojsov S.* Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide 1: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. FEBS Lett 1995; 358: 219—224.
21. *Ahren B.* GLP-1 and extra-islet effects. Horm Metab Res 2004; 36: 842—845.
22. *Mayo K.E., Miller L.J., Bataille D., Dalle S., Göke B., Thorens B., Drucker D.J. I*nternational Union of Pharmacology. 35-th. The glucagon receptor family. Pharmacol Rev 2003; 55: 167—194.
23. *Ravassa S., Zudaire A., Diez J.* GLP-1 and cardioprotection. From bench to bedside. Cardiovasc Res 2012; 94: 316—332.
24. *Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Brand C.L., Yellon D.M.* Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia—reperfusion injury. Diabetes 2005; 54: 146—151.
25. *Matsubara M., Kanemoto S., Leshnower B.G., Albone E.F., Hinmon R., Plappert T., Gorman J.H.3rd, Gorman R.C.* Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. J Surg Res 2011; 165: 38—45.
26. *Nikolaidis L.A., Doverspike A., Hentosz T., Zourelias L., Shen Y.T., Elahi D., Shannon R.P.* Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 303—308.
27. *Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Yellon D.M.* Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia—reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 9—11.
28. *Kavianipour M., Ehlers M.R., Malmberg K., Ronquist G., Ryden L., Wikström G., Gutniak M.* Glucagon-like peptide-1 (9—36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. Peptides 2003; 24: 569—578.
29. *Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F., Panagiotou A., Kita M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P.* Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. Diabet Obes Metabol 2011; 13: 302—312.
30. *Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G., Miske G., Shah A., Elahi D., Shannon R.P.* Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004; 109: 962—965.
31. *Sokos G.G., Bolukoglu H., German J., Hentosz T., Magovern G.J.Jr., Maher T.D., Dean D.A., Bailey S.H., Marrone G., Benckart D.H., Elahi D., Shannon R.P.* Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2007; 100: 824—829.
32. *Read P.A., Khan F.Z., Dutka D.P.* Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. Heart 2012; 98: 5: 408—413.
33. *Lonborg J., Vejlstrup N., Kelbaek H., Botker H.E., Kim W.Y., Mathiasen A.B., Jorgensen E., Helqvist S., Saunamaki K., Clemmensen P., Holmvang L., Thuesen L., Krusell L.R., Jensen J.S., Kober L., Treiman M., Holst J.J., Engstrom T.* Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2011; 33: 12: 1491—1499.
34. *Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T., Doverspike A., Huerbin R., Zourelias L., Stolarski C., Shen Y.T., Shannon R.P.* Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation 2004; 110: 955—961.
35. *Poornima I., Brown S., Bhashyam S., Parikh P., Bolukoglu H., Shannon R.P.* Chronic Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Infusion Sustains LV Systolic Function and Prolongs Survival in the Spontaneously Hypertensive-Heart Failure Prone Rat. Circulat Heart Fail 2008; 1: 153—160.
36. *Liu Q., Anderson C., Broyde A., Polizzi C., Fernandez R., Baron A., Parkes D.G.* Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. Cardiovasc Diabetol 2010; 9: 76.
37. *Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A., Gutniak M., Ryder N.L.* Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. Diabet Vasc Dis Res 2004; 1: 40—43.
38. *Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S., Elahi D., Shannon R.P.* Glucagonlike peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Cardiol Fail 2006; 12: 694—699.
39. *Halbirk M., Nørrelund H., Møller N.* Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298: H1096—H1102.
40. *Ussher J.R., Drucker D.J.* Cardiovascular biology of the incretin System. Endocrin Rev 2012; 33: 2: 187—215.
41. *Bhashyam S., Fields A.V., Patterson B., Testani J.M., Chen L., Shen Y.T., Shannon R.P.* Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alphaMAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Circulat Heart Fail 2010; 3: 512—521.
42. *Buteau J., Roduit R., Susini S., Prentki M.* Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in b (INS-1)-cells. Diabetologia 1999; 42: 856—864.
43. *Hausenloy D.J., Yellon D.M.* New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. Cardiovasc Res 2004; 61: 448—460.
44. *Matsui T., Tao J., del Monte F., Lee K.H., Li L., Picard M., Force T.L., Franke T.F., Hajjar R.J., Rosenzweig A.* Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo. Circulation 2001; 104: 330—335.
45. *Liu X., Pachori A.S., Ward C.A., Davis J.P., Gnecchi M., Kong D., Zhang L., Murduck J., Yet S.F., Perrella M.A., Pratt R.E., Dzau V.J., Melo L.G.* Heme oxygenase-1 (HO-1) inhibits post myocardial infarct remodeling and restores ventricular function. FASEB J 2006; 20: 207—216.
46. *Piantadosi C.A., Carraway M.S., Babiker A., Suliman H.B.* Heme oxygenase-1 regulates cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2-mediated transcriptional control of nuclear respiratory factor-1. Circulat Res 2008; 103: 1232—1240.
47. *Burkart E.M., Sambandam N., Han X., Gross R.W., Courtois M., Gierasch C.M., Shoghi K., Welch M.J., Kelly D.P.* Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. J Clin Invest 2007; 117: 3930—3939.
48. *Ban K., Kim K.H., Cho C.K., Sauve M., Diamandis E.P., Backx P.H., Drucker D.J., Husain M.* GLP-1(9—36) protects cardiomyocytes and endothelial cells from ischemia-reperfusion injury via cytoprotective pathways independent of the GLP-1 receptor. Endocrinology 2010; 151: 1520—1531.
49. *Nikolaidis L.A., Elahi D., Shen Y.T., Shannon R.P.* Active metabolite of GLP- 1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy.Am J Physiol Heart Circulat Phys 2005; 289: 2401—2408.

50. *Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefer J., Bolz S.S., Drucker D.J., Husain M.* Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation 2008; 117: 2340—2350.

51. *Barragan J.M., Rodriguez R.E., Blazquez E.* Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7—36 amide) in rats. Am J Physiol 1994; 266:459—466.

52. *Yamamoto H., Lee C.E., Marcus J.N., Williams T.D., Overton J.M., Lopez M.E., Hollenberg A.N., Baggio L., Saper C.B., Drucker D.J., Elmquist J.K.* Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. J Clin Invest 2002; 110: 43—52.

53. *Edwards C.M., Edwards A.V., Bloom S.R.* Cardiovascular and pancreatic endocrine responses to glucagon-like peptide-1(7—36) amide in the conscious calf. Exp Physiol 1997; 82: 709—716.

54. *Moreno C., Mistry M., Roman R.J.* Renal effects of glucagon-like peptide in rats. Eur J Pharmacol 2002; 434: 163—167.

55. *Hirata K., Kume S., Araki S., Sakaguchi M., Chin-Kanasaki M., Isshiki K., Sugimoto T., Nishiyama A., Koya D., Haneda M., Kashiwagi A., Uzu T.* Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. Biochem Biophys Res Commun 2009; 380: 44—49.

56. *Okerson T., Yan P., Stonehouse A., Brodows R.* Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2010; 23: 334—339.

57. *Gros R., You X., Baggio L.L., Kabir M.G., Sadi A.M., Mungrue I.N., Parker T.G., Huang Q., Drucker D.J., Husain M.* Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. Endocrinology 2003; 144: 2242—2252.

58. *Green B.D., Hand K.V., Dougan J.E., McDonnell B.M., Cassidy R.S., Grieve D.J.* GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. Arch Biochem Biophys 2008; 478: 136—142.

59. *Qin X., Shen H., Liu M., Yang Q., Zheng S., Sabo M., D'Alessio D.A., Tso P.* GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. Am J Physiol Gastroint Liver Physiol 2005; 288: 943—949.

60. *Ruiz-Grande C., Alarcon C., Merida E., Valverde I.* Lipolytic action of glucagon-like peptides in isolated rat adipocytes. Peptides 1992; 13: 13—16.

61. *Villanueva-Penacarrillo M.L., Marquez L., Gonzalez N., Díaz-Miguel M., Valverde I.* Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. Horm Metab Res 2001; 33: 73—77.

62. *Meier J.J., Gethmann A., Götze O., Gallwitz B., Holst J.J., Schmidt W.E., Nauck M.A.* Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. Diabetologia 2006; 49: 452—458.

63. *Ansar S., Koska J., Reaven P.D.* Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. Cardiovasc Diabetol 2011; 10: 61.

64. *Arakawa M., Mita T., Azuma K., Ebato C., Goto H., Nomiyama T., Fujitani Y., Hirose T., Kawamori R., Watada H.* Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. Diabetes 2010; 59: 1030—1037.

65. *Chen J., Song M., Yu S., Gao P., Yu Y., Wang H., Huang L.* Advanced glycation endproducts alter functions and promote apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation endproducts mediate overexpression of cell oxidant stress. Mol Cell Biochem 2010; 335: 137—146.

66. *Ishibashi Y., Matsui T., Takeuchi M., Yamagishi S.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced upregulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. Biochem Biophys Res Commun 2010; 391: 1405—1408.

67. *DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2. Diabet Care 2005; 28: 1092—1110.

68. *Drucker D.J.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. Diabet Care 2007; 30: 1335—1343.

69. *Kos K., Baker A.R., Jernas M., Harte A.L., Clapham J.C., O'Hare J.P., Carlsson L., Kumar S., McTernan P.G.* DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue. Diabet Obes Metab 2009; 11: 285—292.

70. *Brandt I., Lambeir A.M., Ketelslegers J.M., Vanderheyden M., Scharpé S., De Meester I.* Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. Clin Chem 2006; 52: 1: 82—87.

71. *Fadini G.P., Boscaro E., Albiero M., Menegazzo L., Frison V., de Kreutzenberg S., Agostini C., Tiengo A., Avogaro A.* The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus. Possible role of stromal derived factor-1 alpha. Diabet Care 2010; 33: 1607—1609.

72. *Ta N.N., Li Y., Schuylera C.A., Lopes-Virella M.F., Huang Y.* DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes. Atherosclerosis 2010; 213: 429—435.

73. *Dobrian A.D., Ma Q., Lindsay J.W., Leone K.A., Ma K., Coben J., Galkina E.V., Nadler J.L.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011; 300: 410—421.

74. *Shirakawa J., Fujii H., Ohnuma K., Sato K., Ito Y., Kaji M., Sakamoto E., Koganei M., Sasaki H., Nagashima Y., Amo K., Aoki K., Morimoto C., Takeda E., Terauchi Y.* Diet-Induced Adipose Tissue Inflammation and Liver Steatosis Are Prevented by DPP-4 Inhibition in Diabetic Mice. Diabetes 2011; 60: 1246—1257.

75. *Matheeussen V., Baerts L., De Meyer G., De Keulenaer G., Van der Veken P., Augustyns K., Dubois V., Scharpé S., De Meester I.* Expression and spatial heterogeneity of dipeptidyl peptidases in endothelial cells of conduct vessels and capillaries. Biol Chem 2011; 392: 189—198.

76. *Pala L., Pezzatini A., Dicembrini I., Ciani S., Gelmini S., Vannelli B.G., Cresci B., Mannucci E., Rotella C.M.* Different modulation of dipeptidyl peptidase-4 activity between microvascular and macrovascular human endothelial cells. Acta Diabetol 2010 (Electronic publication ahead of print). doi:10.1007/s00592-010-0195-3.

77. *Takasawa W., Ohnuma K., Hatano R., Endo Y., Dang N.H., Morimoto C.* Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. Biochem Biophys Res Commun 2010; 401: 7—12.

78. *Fadini G.P., Avogaro A.* Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 570—583.

79. *Fadini G.P., Agostini C., Sartore S., Avogaro A.* Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. Atherosclerosis 2007; 194: 46—54.

80. *De La Luz Sierra M., Yang F., Narazaki M., Salvucci O., Davis D., Yarchoan R., Zhang H.H., Fales H., Tosato G.* Differential processing of stromal-derived factor-1alpha and stromal-derived factor-1beta explains functional diversity. Blood 2004; 103: 2452—2459.

81. *Christopherson II K.W., Cooper S., Broxmeyer H.E.* Cell surface peptidase CD26/DPPIV mediates G-CSF mobilization of mouse progenitor cells. Blood 2003; 101: 4680—4686.

82. *Zaruba M.M., Theiss H.D., Vallaster M., Mehl U., Brunner S., David R., Fischer R., Krieg L., Hirsch E., Huber B., Nathan P., Israel L., Imhof A., Herbach N., Assmann G., Wanke R., Mueller-Hoecker J., Steinbeck G., Franz W.M.* Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. Cell Stem Cell 2009; 4: 313—323.

83. *Shah Z., Pineda C., Kampfrath T., Maiseyeu A., Ying Z., Racoma I., Deiuliis J., Xu X., Sun Q., Moffatt-Bruce S., Villamena F., Rajagopalan S.* Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. Vascul Pharmacol 2011; 55: 1—3: 2—9.

84. *Mason R.P., Jacob R.F., Kubant R., Walter M.F., Bellamine A., Jacoby A., Mizuno Y., Malinski T.* Effect of Enhanced Glycemic Control with Saxagliptin on Endothelial Nitric Oxide Release and CD40 Levels in Obese Rats. J Atheroscler Thromb 2011; 18: 9: 774—783.

85. *Sauve M., Ban K., Momen M.A., Zhou Y.Q., Henkelman R.M., Husain M., Drucker D.J.* Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. Diabetes 2010; 59: 1063—1073.

86. *Huisamen B., Genis A., Marais E., Lochner A.* Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. Cardiovasc Drug Ther 2010; 25: 13—20.

87. *Zhang D., Huang W., Dai B., Zhao T., Ashraf A., Millard R.W., Ashraf M., Wang Y.* Genetically manipulated progenitor cell sheet with diprotin A improves myocardial function and repair of infarcted hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: 1339—1347.

88. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf

89. *Hirshberg B., Raz I.* Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. Diabet Care 2011; 34: Suppl 2: S101—S106.

90. *Frederich R., Alexander J.H., Fiedorek F.T., Donovan M., Berglind N., Harris S., Chen R., Wolf R., Mahaffey K.W.* A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 2010; 122: 3: 16—27.

91. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca commence SAVOR-TIMI 53 trial of ONGLYZA for type 2 diabetes. March 2010 (press release) http://www.news-medical.net/news/20100310/Bristol-Myers-Squibb-AstraZeneca-commence-SAVOR-TIMI-53-trial-of-ONGLYZA-for-type-2-diabetes.aspx