

ВЛИЯНИЕ АНГИОТЕНЗИНА II И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© Т.А. Швангирадзе^{1*}, И.З. Бондаренко¹, Е.А. Трошина¹, М.В. Шестакова^{1,2}, Л.В. Никанкина¹, Н.С. Федорова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Обоснование. Сахарный диабет 2 типа (СД2) сопровождается нарушением углеводного обмена и развитием периферической инсулинорезистентности, что приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нефропатии. Метаболический синдром и СД2 сопровождаются активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышенная активность которой также увеличивает риск ССЗ и поражения почек. Ожирение связано с широким спектром патофизиологических изменений, сопровождающихся стимуляцией сердечного фиброза, при этом запускаются различные молекулярные процессы фиброза, включая и активацию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β).

Цель. Определить у пациентов с ожирением и СД2 активность ангиотензина II (Анг II) и ТФР- β и их ассоциацию с поражением сердца и почек.

Методы. Анг II и ТФР- β исследованы в периферической крови 66 пациентов с ожирением в возрасте 48–65 лет. 1-я группа включала 21 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2; 2-я группа – 22 пациента с СД2 и исключенной ИБС; 3-я группа – 20 пациентов без нарушения обмена углеводов и исключенной ИБС.

Результаты. Значения ТФР- β в 1-й группе (пациенты с ИБС) были статистически ниже, чем в группе метаболически здорового ожирения ($p=0,021$). Пациенты, получавшие ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), имели более низкий уровень Анг II в сравнении с пациентами с другой гипогликемической терапией ($p=0,005$). Уровень ТФР- β положительно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у всех пациентов ($r=-0,414$, $p=0,006$). Уровень ТФР- β отрицательно коррелировал со степенью стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) у пациентов 2-й группы ($r=-0,42$, $p=0,09$) и атерогенной фракцией липидного спектра (ЛПНП) среди всех пациентов ($r=-0,426$, $p=0,038$).

Заключение. Уровень ТФР- β отрицательно коррелировал с факторами, способствующими прогрессированию ССЗ, а также определяющими тяжесть течения ССЗ. Выявлены корреляционные связи ТФР- β с патологическим ангионезом и изменением нормальной геометрии сердца при ожирении, СД2 и ИБС. Ингибиторы ДПП-4 могут улучшить сердечно-сосудистый прогноз у этой группы пациентов посредством влияния на уровень Анг II. Низкие уровни TGF- β связаны с высоким сердечно-сосудистым риском и обычно встречаются у пациентов с более тяжелой нефропатией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; трансформирующий фактор роста β ; фактор роста фибробластов 21.

ANGIOTENSIN II AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR β AFFECT CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: BENEFITS OF DPP-4 INHIBITORS TREATMENT

© Teona A. Shvangiradze^{1*}, Irina Z. Bondarenko¹, Ekaterina A. Troshina¹, Marina V. Shestakova^{1,2}, Larisa V. Nikankina¹, Natalia S. Fedorova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is associated with impaired glucose metabolism and peripheral insulin resistance, which is accompanied by an high risk of cardiovascular disease (CVD) and nephropathy. Metabolic syndrome and T2DM are accompanied by renin-angiotensin system (RAS) activation, which is also associated with increased risk of CVD and kidney damage. Obesity lead to a wide range of pathophysiological changes, that stimulate cardiac fibrosis, and various fibrosis processes initiation, including activation of transforming growth factor β (TGF- β).

AIMS: To determine activity of angiotensin II (Ang II) and TGF- β in patients with obesity and T2DM and their association with heart and kidney damage.

MATERIALS AND METHODS: Ang II and TGF- β were identified in the peripheral blood of 66 obese patients aged 48–65 years. The first group included 21 patients with coronary heart disease (CHD) and T2DM; The second group included 22 patients with T2DM and excluded CHD; The third group – 20 patients with normal glucose metabolism and excluded CHD.



RESULTS: The values of TGF- β in the 1st group (patients with CHD) were statistically lower than in the group of metabolically healthy obesity ($p=0.021$). Patients who received DPP-4 inhibitors had a lower Ang II level compared to patients with other hypoglycemic therapy ($p=0.005$). TGF- β positively correlated with glomerular filtration rate (eGFR) in all patients ($r=-0.414$, $p=0.006$). TGF- β negatively correlated with the degree of internal carotid artery stenosis in patients of the 2nd group ($r=-0.42$, $p=0.09$) and LDL-cholesterol in all patients ($r=-0.426$, $p=0.038$).

CONCLUSIONS: TGF- β negatively correlated with the factors that contribute to CVD progression. TGF- β correlated with pathological angiogenesis and changes in normal cardiac geometry in obesity, T2DM and CHD. DPP-4 inhibitors can improve the cardiovascular prognosis in this group of patients by affecting Ang II level. Low levels of TGF- β were associated with higher cardiovascular risk and were commonly found in patients with more severe nephropathy.

KEYWORDS: obesity; diabetes mellitus; cardiovascular disease; transforming growth factor β ; fibroblast growth factor.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является хроническим заболеванием и сопровождается развитием периферической инсулинорезистентности (ИР) в сочетании с патологической секрецией инсулина поджелудочной железой. СД2 ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нефропатии. Некомпенсированная гипергликемия способствует прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений [1].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) считается важным регулятором артериального давления, равно как и водно-солевого обмена. Известно, что, помимо классического пути синтеза и действия циркулирующей РАС, существует так называемая локальная РАС. Локальная РАС представлена в том числе и в жировой ткани. Доказано, что активация компонентов РАС увеличивает риск ССЗ [2] и поражения почек [3]. Метаболический синдром и СД2 сопровождаются активацией РАС [4]. Данные ряда исследований указывают на важную роль компонентов РАС в формировании метаболического синдрома, тем не менее в сравнении с такими важными регуляторами, как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и кортизол, значимость компонентов РАС может быть менее явной. При ожирении у пациентов определяется активация как циркулирующей, так и локальной РАС [5]. Активность локальной РАС выше в висцеральной жировой ткани в сравнении с подкожной, что может служить объяснением более высокого сердечно-сосудистого риска при абдоминальном типе ожирения [6, 7]. Компоненты РАС вовлечены в процессы развития метаболического синдрома путем участия в процессах насыщения и голода, расхода энергии, роста и дифференцировки адипоцитов [5].

ГПП-1 и ангиотензин II (Анг II) оказывают воздействие на различные органы и ткани. При этом их действие зачастую носит противоположный характер. Неясно, являются ли ГПП-1 и Анг II независимыми регуляторами метаболизма или находятся под непосредственным влиянием активности друг друга. В некоторых исследованиях было показано снижение циркулирующего Анг II в ответ на инфузию ГПП-1 у здоровых лиц [8]. Также было показано улучшение структуры и функции бета-клеток поджелудочной железы при комбинированном назначении ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и антагониста рецепторов Анг II (Валсартан) при исследовании мышей с СД2 [9].

Предполагается, что агонисты рецепторов ГПП-1 индуцируют защитные механизмы в гломерулярных клетках эндотелия путем ингибирования пострецепторного

сигнального пути Анг II [10]. Таким образом, ГПП-1 как с функциональной, так и с биохимической точки зрения является возможным ингибитором действий Анг II. Имеются предположения, что ГПП-1 действует опосредованно через снижение активности РАС [11], в то время как у пациентов с СД2 определяются нарушение инкретинового эффекта, низкий уровень ГПП-1 и нарушение ответа на действие ГПП-1 [12].

Ожирение является коморбидным состоянием, зачастую у пациентов с ожирением диагностируются повышение АД, дислипидемия, гиперурикемия. Ожирение связано с нарушением нейрогуморальной активации и системного воспаления и др.; их роль в стимуляции сердечного фиброза изучена недостаточно. Активация фибробластов, вероятно, играет важную роль в развитии и прогрессировании фиброза при ожирении. Активация фиброза при ожирении происходит при участии различных молекулярных процессов, включая и активацию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) [13]. При этом в ходе эксперимента также показано, что ожирение и ИР могут серьезным образом влиять на развитие фиброза в тканях и сосудах [14].

Исследование причин и механизма развития фиброза при ожирении может привести к разработке новых методов лечения для предотвращения развития сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда у пациентов с ожирением.

ЦЕЛЬ

Определить у пациентов с ожирением и СД2 активность Анг II и ТФР- β и их ассоциацию с поражением сердца и почек.

МЕТОДЫ

В одномоментное исследование были включены 66 пациентов в возрасте 48–65 лет с ожирением 1–2 степени (индекс массы тела (ИМТ) от 30,0 до 39,9 кг/м²), находившихся на обследовании в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в период с января 2016 г. по декабрь 2016 г. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа состояла из 21 пациента с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС) (по данным коронароангиографии) и СД2, вторая группа – 22 пациентов с СД2 и исключенной по данным Тредмил-теста ИБС; третья группа – 23 пациентов с исключенными СД2 и ИБС. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. Основные данные по пациентам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 n=21, M±SD	Группа 2 n=22, M±SD	Группа 3 n=23, M±SD	P, Kruskal-Wallis ANOVA
Пол, n (%):				
Женщины	9 (43)	12 (54,5)	13 (56,5)	
Мужчины	12 (57)	10 (45,5)	10 (43,5)	
Возраст, годы	59,12±6,16	55,37±6,56	52,37±7,56	0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	34,35±3,01	34,67±2,92	35,67±3,92	0,31
Соотношение ОТ/ОБ	1,03±0,11	0,98±0,10	0,96±0,20	0,08
Курение, n (%)	11 (52,4)	10 (45,5)	8 (34,7)	0,05

Характеристика медикаментозной терапии до включения в исследование

Все пациенты 1-й и 2-й группы (43 пациента) на момент исследования получали различную гипогликемическую терапию. В 1-й группе 11 пациентов (из них 7 получали метформин + препараты иДПП-4) и 16 пациентов (из них 9 – метформин + иДПП-4 и 3 – метформин + иДПП-4 + препараты сульфонилмочевины) во 2-й группе получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Доля больных на монотерапии препаратами инсулина (аналогами человеческого инсулина) составила 5 пациентов и была представлена исключительно пациентами 1-й группы. Кроме того, 11 пациентов получали комбинированную гипогликемическую терапию (инсулин продленного действия + ПССП): 5 пациентов в 1-й группе и 6 – во 2-й группе. Показатели HbA_{1c} были сопоставимы в 1-й и 2-й группах. Пациенты из 3-й группы сахароснижающую терапию не получали.

Гипотензивная терапия ранее была назначена 20 (95,2%) пациентам 1-й группы, при этом 19 из них (90,5%) получали двухкомпонентную терапию. Во 2-й группе 20 (90,9%) пациентов получали гипотензивную терапию, 7 (31,8%) из них находились на монотерапии. При этом у 18 пациентов в 1-й группе и 13 во 2-й группе гипотензивная терапия включала препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). На фоне проводимой терапии были достигнуты целевые значения АД.

Характеристика функции почек

В исследование были включены пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) С1-С3а. Значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) различались в исследуемых группах (p=0,004). В 1-й и 2-й группах преобладали пациенты с ХБП 2 (8 и 7 соответственно) и ХБП 3а (10 и 12 соответственно). В 3-й группе было 6 пациентов с ХБП 1, 10 – с ХБП 2 и 7 – с ХБП 3а.

Микроальбуминурия была зарегистрирована среди пациентов 1-й и 2-й групп (5 и 7 пациентов соответственно). Протеинурии среди исследуемых пациентов не выявлено.

Критерии включения

Пациенты с ожирением 1–2 степени (индекс массы тела 30,0–39,9 кг/м²), возраст 48–65 лет.

Критерии исключения:

- острые и хронические воспалительные заболевания;
- сахарный диабет 1 типа;
- беременность и период грудного вскармливания;
- применение глюкокортикоидов;
- некомпенсированный гипотиреоз;
- злоупотребление алкоголем;
- обострение хронических заболеваний;
- тяжелые, угрожающие жизни состояния (в частности, терминальные почечная и печеночная недостаточность);
- терминальные состояния;
- тяжелые психиатрические заболевания;
- онкологические заболевания;
- язвенно-некротическое поражение конечности Wagner 3–5 степени.

Биохимические исследования (АСТ, АЛТ, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) были проведены на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott park, IL, USA) с использованием стандартных наборов. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad). Исследование ТФР-β и Анг II проводилось методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Пациенты при госпитализации были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 12.0 for Windows. Данные представлены в виде медианы [25;75 перцентили]. Группы сравнивались с использованием критерия Краскела–Уоллиса (для сравнения трех и более групп). Корреляции определялись с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). При оценке качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

Статистически значимые различия устанавливались при p<0,05.

Таблица 2. Основные результаты исследования

	1 группа, n=21 Me [Q1; Q3]	2 группа, n=22 Me [Q1; Q3]	3 группа, n=23 Me [Q1; Q3]	P, Kruskal-Wallis ANOVA
ТФР-β, нг/мл	17 462,76** [12 178,35; 26 282,04]	21 912,24 [14 628,30; 25 967,01]	27 909,04 [23 564,76; 33 879,09]	0,08
Ангиотензин, пг/мл	17,01 [7,56; 33,73]	9,44 [4,84; 35,62]	15,34 [7,91; 49,07]	0,48
Холестерин, ммоль/л	4,14 [3,80; 5,13]	5,25 [4,06; 6,13]	4,17 [3,99; 4,85]	0,120
ЛПНП, ммоль/л	2,23 [2,02; 3,08]	3,4 [2,3; 4,1]	2,39 [2,02; 3,0]	0,130
ЛПВП, ммоль/л	0,90 [0,80; 1,20]	1,05 [1,0; 1,2]	0,9 [0,8; 1,09]	0,135
ТГ, моль/л	1,70 [1,38; 1,96]	1,93 [1,2; 2,81]	1,8 [1,11; 2,6]	0,831
АСТ, Ед/л	21,0 [18,0; 39,0]	24,5 [20,0; 35,0]	18,8 [17,0; 23,0]	0,047
АЛТ, Ед/л	30,0 [23,0; 57,0]	32,5 [23,0; 40,0]	19,5 [19,0; 42,0]	0,229
HbA _{1c} , %	6,6 [6,1; 8,25]	7,2 [6,2; 8,0]	6,95 [6,2; 8,8]	0,765

**p<0,05 при сравнении первой и третьей групп, Kruskal-Wallis ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные лабораторные данные, полученные в исследовании, представлены в таблице 2.

ТФР-β положительно коррелировал с ИМТ (при ИМТ менее 35,0 кг/м²). Несмотря на отсутствие значимых различий между уровнями ТФР-β в исследуемых группах, значения ТФР-β в 1-й группе (пациенты с ИБС) были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с метаболически здоровым ожирением (p=0,021) (рис. 1).

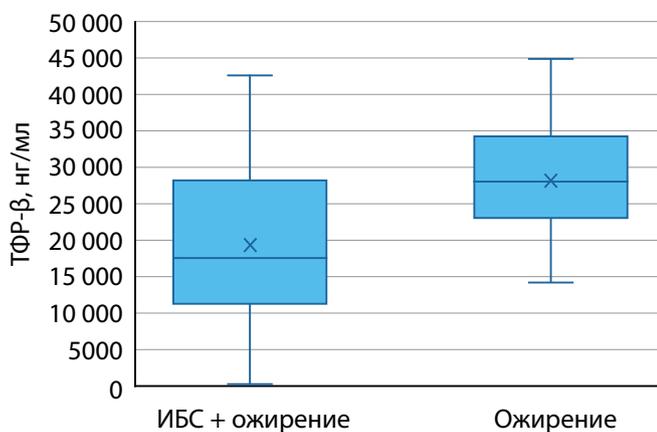


Рисунок 1. Значения трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) в 1-й и 3-й группах

Пациенты, получавшие ингибиторы ДПП-4, имели более низкий уровень Анг II в сравнении с пациентами с другой гипогликемической терапией (p=0,005). Анг II отрицательно коррелировал с ТФР-β у метаболически здоровых пациентов с ожирением (r=-0,706; p=0,010) (рис. 2). ТФР-β положительно коррелировал с СКФ у всех пациентов (r=-0,414; p=0,006). Пациенты с микроальбуминурией имели более низкий уровень ТФР-β (p=0,041).

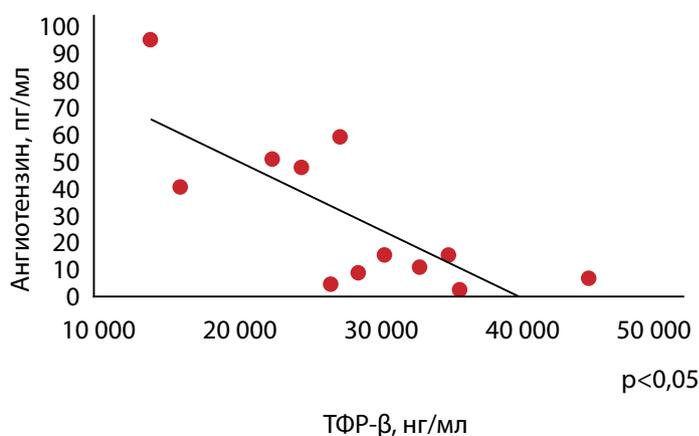


Рисунок 2. Взаимосвязь трансформирующего фактора роста бета с ангиотензином II (3-я группа)

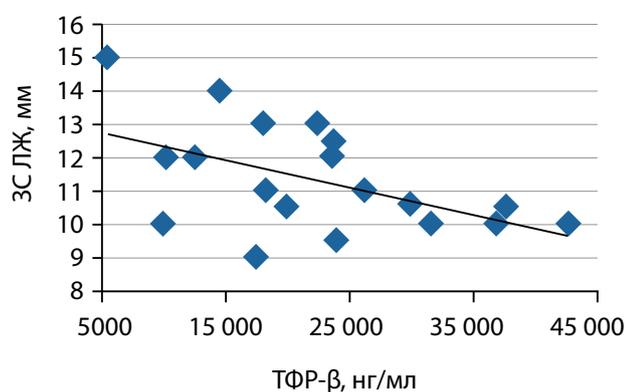


Рисунок 3. Соотношение трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)

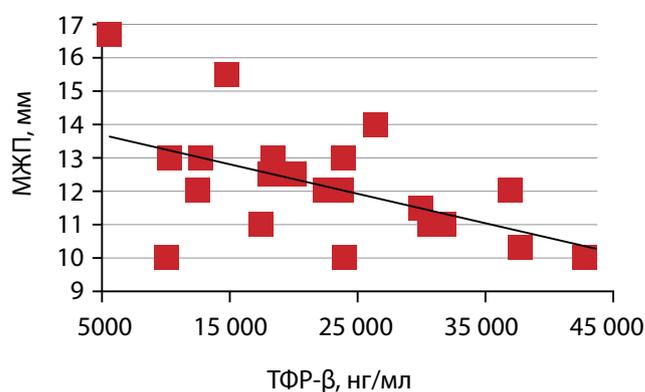


Рисунок 4. Соотношение трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и толщины межжелудочковой перегородки (МЖП)

ТФР-β отрицательно коррелировал со степенью стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) у пациентов 2-й группы ($r=-0,42$; $p=0,09$) и атерогенной фракцией липидного спектра, ЛПНП, среди всех пациентов ($r=-0,426$; $p=0,038$). Отрицательная корреляция была отмечена и для процессов патологического ремоделирования миокарда (с увеличением толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) ($r=-0,386$; $p=0,029$) и межжелудочковой перегородки (МЖП) ($r=-0,335$; $p=0,031$), что также определяет тяжесть течения ССЗ (рис. 3 и 4 соответственно).

ТФР-β положительно коррелировал с ИМТ, степенью ожирения (у пациентов с ожирением 1 степени), отрицательно – с атерогенной фракцией липидного спектра – ЛПНП и положительно – ЛПВП. Более того, ТФР-β отрицательно коррелировал со степенью стеноза ВСА у пациентов 2-й группы. У пациентов с сопутствующей ИБС (1-я группа) отрицательно коррелировал с длительностью существования избыточной массы тела, с процессами патологического ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной ЗСЛЖ и МЖП).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты соотносятся с опубликованными данными о том, что избыточная масса тела или ожирение, не превышающее 2 стадию, не ухудшают сердечно-сосудистый прогноз. По данным мета-анализа на основе 40 исследований выявлено, что лица с избыточной массой тела и ожирением 1–2 стадии реже умирали от ССЗ, в сравнении с пациентами без избытка веса, соотносимыми по возрасту и полу, в отличие от пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 , у которых коронарная смерть встречалась достоверно чаще [15]. Схожие данные были получены и в исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) [16].

Предполагается, что жировая ткань у пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1–2 степени, запускает защитные механизмы, препятствующие прогрессированию коронарного атеросклероза.

В нашем исследовании низкие значения TGF-β встречались у пациентов с более тяжелой нефропатией и на-

личием ИБС. Ранее опубликованные исследования показали, что уровни активного ТФР-β1 в плазме заметно снижены у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом в сравнении со здоровыми контролем [17]. Напротив, другие группы сообщали, что у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень циркулирующего активного ТФР-β1 был вдвое выше по сравнению с пациентами с отсутствием или легкой формой ИБС [18]. Эти различия могут отчасти быть связаны с несоответствием в методах забора и хранения образцов, которые могут влиять на уровень белка ТФР-β1, обнаруженного в плазме [19]. Исследования на экспериментальных моделях атеросклероза показывают, что ТФР-β может быть как атеропротективным, так и атерогенным. Ряд исследований указывал на то, что ТФР-β может защищать от развития нестабильных атеросклеротических бляшек [20].

Несмотря на то что ТФР-β обычно действует как мощный профиброзный и противовоспалительный медиатор при ИБС, патофизиологический результат этих действий сильно зависит от контекста и варьируется в зависимости от конкретного типа клеток, стадии атеросклероза (ранняя/поздняя стадия) и типа поражения (стабильное/нестабильное).

Выводы

1. ТФР-β отрицательно коррелирует с факторами, способствующими прогрессированию ССЗ (ЛПНП), а также определяющими тяжесть течения ССЗ (толщина ЗСЛЖ и МЖП, степень стеноза ВСА)
2. ТФР-β ассоциирован с патологическим изменением нормальной геометрии сердца при ожирении, СД2 и ИБС.
3. Ингибиторы ДПП-4 могут менять активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством влияния на уровень Анг II.
4. Низкие уровни TGF-β связаны с высоким сердечно-сосудистым риском и обычно встречаются у пациентов с более тяжелой нефропатией. Возможно, что низкий уровень TGF-β участвует в патогенезе развития нефрокардиального синдрома у пациентов с СД2 и ожирением, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкие значения TGF- β были ассоциированы с высоким сердечно-сосудистым риском и регистрировались среди пациентов с более тяжелой нефропатией. При этом отмечена отрицательная корреляция TFR- β с факторами и показателями, определяющими прогрессирование и тяжесть ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Выявление иммуногистохимических и патоморфологических механизмов поражения сосудистой стенки и кальцификации артерий, а также механизмов развития микрососудистой ишемии у больных сахарным диабетом» (№ НИОКТР АААА-А17-117012610109-3).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–2038. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(2):3-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02321-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02321-9)
- Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(3):566-578. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2398-8>
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т.88. — №10. — С.87-92. [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova M V. MiRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(10):87-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688687-92>
- Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012;13(2):136-149. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x>
- Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, et al. Overexpression of the Renin-Angiotensin System in Human Visceral Adipose Tissue in Normal and Overweight Subjects. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):381-388. doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02257-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02257-4)
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369-381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.016>
- Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, et al. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1): Effect on Kidney Hemodynamics and Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E664-E671. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855>
- Cheng Q, Law PK, de Gasparo M, Leung PS. Combination of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor LAF237 [(S)-1-[(3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidine] with the Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Valsartan [N-(1-Oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(3):683-691. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.108.142703>
- Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective Effects of GLP-1 on Glomerular Endothelium and Its Inhibition by PKC Activation in Diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2967-2979. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1824>
- Skov J, Persson F, Frøkiær J, Christiansen JS. Tissue Renin-Angiotensin Systems: A Unifying Hypothesis of Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(11):2967-2979. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00023>
- Bagger JJ, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired Regulation of the Incretin Effect in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):737-745. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2435>
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. - 2016. - Т.13. - №4. - С.34-38. [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(4):34-38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016434-38>
- Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-678. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69251-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69251-9)
- Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2584-2592. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp288>
- Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med*. 1995;1(1):74-79. doi: <https://doi.org/10.1038/nm0195-74>
- Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic Inflammatory Parameters in Patients With Atherosclerosis of the Coronary and Peripheral Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2355-2363. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.10.2355>
- Wang X. Circulating transforming growth factor β 1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 1997;34(2):404-410. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00033-3)
- Grainger D. TGF- β and atherosclerosis in man. *Cardiovasc Res*. 2007;74(2):213-222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.022>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Швангирадзе Теона Альбертовна, аспирант [Teona A. Shvangiradze, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7071-2837>; eLibrary SPIN: 9658-6509; email: teona.endo@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@imbox.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, professor, academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larianikan@rambler.ru

Федорова Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Fedorova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-5043>; eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

*Авторы, ответственные за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Никанкина Л.В., Федорова Н.С. Влияние ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β на сердечно-сосудистые заболевания и поражение почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №3. — С.55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10346>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV, Nikankina LV, Fedorova NS. Angiotensin II and Transforming growth factor β affect cardiovascular and renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: benefits of DPP-4 inhibitors treatment. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10346>