

# Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа

Ю.Ш. Халимов, ORCID: 0000-0002-7755-7275, yushkha@gmail.com

Ю.Е. Рубцов✉, ORCID: 0000-0002-1865-4251, rubtsovyuri@yandex.ru

В.В. Салухов, ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

П.В. Агафонов, ORCID: 0000-0003-4934-320X, agafonov23@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

## Резюме

В статье обсуждаются патофизиологические механизмы развития сосудистого старения как совокупности влияния на организм генетических, средовых, регуляторных, метаболических и других факторов, вызывающих биохимические, ферментативные и клеточные изменения артериального сосудистого русла. Дано определение концепциям раннего и здорового сосудистого старения в зависимости от соотношения биологического и хронологического возрастов сосудов. Подробно рассмотрена роль сахарного диабета в увеличении сосудистой жесткости, раннем сосудистом старении, а также прогрессировании атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Раскрываются подходы к многофакторному управлению сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) путем модификации образа жизни при помощи стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза, отказа от вредных привычек, соблюдения рекомендаций по диете, а также применения современных противодиабетических препаратов, обладающих органопротективными и вазопротективными эффектами. Подробно описан механизм реализации вазопротективных эффектов препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Приведены результаты завершившихся крупных рандомизированных исследований EMPA-REG Outcome и EMPA-REG BP наиболее изученного представителя группы иНГЛТ-2 – эмпаглифлозина. Показано, что за счет своих глюкозурических и натрийуретических эффектов, способности снижать массу тела и артериальное давление, улучшения метаболизма и биоэнергетики миокарда, уменьшения активности симпатической нервной системы, а также положительных эффектов в отношении жесткости сосудов иНГЛТ-2 являются препаратами выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это позволяет широко использовать данную группу препаратов для управления сосудистым возрастом пациентов и предоставляет новую возможность в профилактике сосудистого старения при СД2.

**Ключевые слова:** сосудистое старение, сахарный диабет 2-го типа, сосудистая жесткость, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа, эмпаглифлозин

**Для цитирования:** Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2021;(12):228–236. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus

Iurii Sh. Khalimov, ORCID: 0000-0002-7755-7275, yushkha@gmail.com

Yuri Ye. Rubtsov✉, ORCID: 0000-0002-1865-4251, rubtsovyuri@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

Pavel V. Agafonov, ORCID: 0000-0003-4934-320X, agafonov23@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

## Abstract

The article discusses the pathophysiological mechanisms of the development of vascular aging as a combination of the influence on the body of genetic, environmental, regulatory, metabolic and other factors causing biochemical, enzymatic and cellular changes in the arterial vascular bed. The concept of “early vascular aging” and “healthy vascular aging” is defined depending on the ratio of the biological and chronological age of the vessels. The role of diabetes mellitus in increasing vascular stiffness, early vascular aging, as well as the progression of atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications is considered in detail. Approaches to multifactorial management of vascular age in patients with type 2 diabetes (lifestyle modification with strategy of aggressive treatment of modifiers of atherosclerosis, rejection of bad habits, adherence to dietary recommendations and the use of modern organo- and vasoprotective antidiabetic drugs) are revealed. The mechanism of realization of vasoprotective effects of inhibitors of sodium-glucose transporter-2 (iNGLT-2) is described in detail. The results of completed large random-

ized trials EMPA-REG Outcome and EMPA-REG BP of the most studied representative of the IGLT-2 group, empagliflozin, are presented. It has been shown that due to their glucose and natriuretic effects, the ability to reduce body weight and blood pressure, improve myocardial metabolism and bioenergetics, decrease the activity of the sympathetic nervous system, as well as positive effects on vascular stiffness, NGLT-2 inhibitors are the drugs of choice in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases. This makes it possible to widely use this group of drugs for managing the vascular age of patients and represents a new opportunity in the prevention of vascular aging in T2DM.

**Keywords:** vascular aging, type 2 diabetes mellitus, arterial stiffness, SGLT-2 inhibitors, empagliflozin

**For citation:** Khalimov Iu.Sh., Rubtsov Yu.Ye., Salukhov V.V., Agafonov P.V. Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Риск ССЗ у лиц с диабетом в два раза выше, чем у пациентов без него. По разным оценкам на долю диабета приходится до 10–12% всех сосудистых смертей [1, 2]. Пациенты с СД2 нередко имеют многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска, что обуславливает необходимость многофакторного подхода к их контролю, включая контроль гликемии, артериального давления (АД) и массы тела [1]. Многочисленные исследования показали, что СД2 является независимым и важным фактором риска функционального и структурного повреждения артериальной стенки, приводящим к раннему возникновению и прогрессированию артериальной жесткости [2]. В основе механизма повышения артериальной жесткости лежит совокупность характерных для СД2 метаболических нарушений, таких как гипергликемия, избыток свободных жирных кислот и инсулинорезистентность. Это приводит к угнетению выработки оксида азота, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительному стрессу, хроническому воспалению и активации конечных продуктов гликирования белков, что реализуется в виде эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечного слоя [3]. В связи с кальцификацией сосудов и накоплением коллагена происходит повышение артериальной жесткости [4], что объясняет повышенный риск сосудистых осложнений у пациентов с СД2. В качестве профилактических мер в отношении раннего сосудистого старения и развития ССЗ показана необходимость оптимизации образа жизни и минимизации влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гиперлипидемия, СД2, курение и др. [5]. В последнее время в связи с применением в клинической практике новых классов сахароснижающих препаратов (в первую очередь ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа – иНГЛТ-2), появились новые возможности управления сосудистым возрастом у больных СД2. Ингибиторы НГЛТ-2 воздействуют не только на основные факторы риска кардиоваскулярных событий, но и обладают отчетливыми плейотропными органопротективными и сосудистыми эффектами.

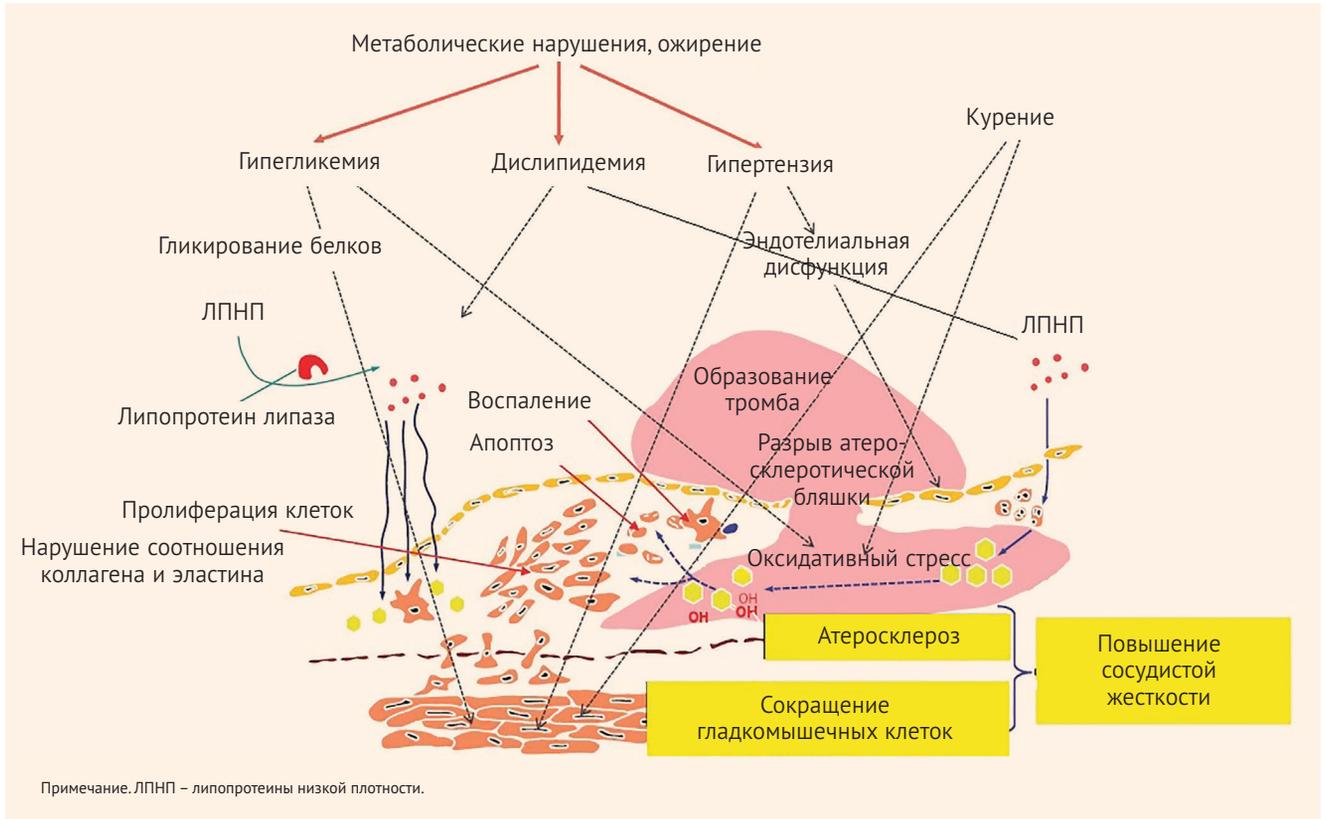
## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

В настоящее время сосудистый возраст определяется совокупностью генетических, средовых, регуляторных, метаболических и других факторов. Понятие сосудистого возраста рассматривается в качестве основного проявления общего старения организма в виде постепенного процесса, включающего биохимические, ферментативные и клеточные изменения артериального сосудистого русла. В основе описанных изменений лежат молекулярные и клеточные механизмы, которые приводят к окислительному повреждению макромолекул и органелл, например митохондрий, а также образованию конечных продуктов гликирования белков, повреждению теломер, истощению сосудистых клеток-предшественников и накоплению стареющих эндотелиальных и гладкомышечных клеток. В конечном счете происходят дегенерация стенки и снижение эластичности артерий, что ухудшает сосудистую функцию и приводит к повреждению органов-мишеней, преимущественно сердца, мозга и почек (*рис. 1*) [4–8].

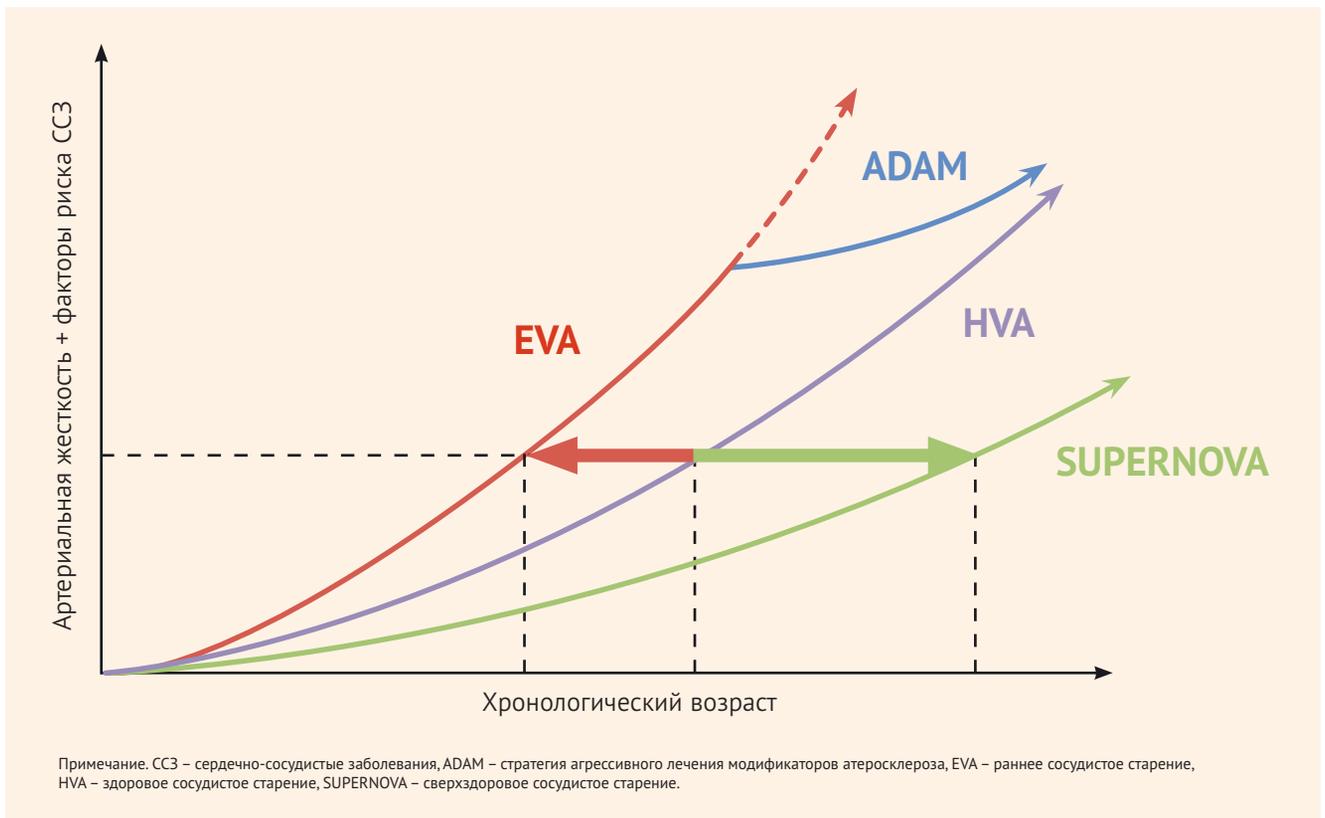
Наличие высокой межиндивидуальной вариабельности возраста начала развития сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности привело к разработке в 2008 г. P.M. Nilsson et al. концепции раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA), при котором биологический возраст сосудов опережает хронологический [3]. Альтернативой фенотипу EVA являются здоровое (нормальное) сосудистое старение (Healthy Vascular Aging – HVA), когда биологический и хронологический сосудистые возрасты соответствуют друг другу, или даже сверхздоровое (сверхнормальное) сосудистое старение (Super Normal Vascular Aging – SUPERNOVA), при котором биологический возраст сосудов отстает от хронологического. Наиболее показательными являются пациенты с синдромами преждевременного старения, факторами развития ССЗ и, напротив, долгожители, которые характеризуются замедленным биологическим старением. СД2, как и многие другие заболевания, является важным независимым фактором риска функционального и структурного повреждения артериальной стенки, способствуя ускорению биологического и сосудистого старения (*рис. 2*) [1, 3, 7].

Для оценки сосудистой жесткости в настоящее время наиболее часто определяемыми являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугмента-

● **Рисунок 1.** Патофизиологические механизмы и последствия сосудистого старения [4]  
 ● **Figure 1.** Pathophysiological mechanisms and consequences of vascular aging [4]



● **Рисунок 2.** Варианты соотношения биологического и сосудистого возраста, возможности управления сосудистым возрастом человека с использованием стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза [3]  
 ● **Figure 2.** Variants of the ratio of biological and vascular age, possibilities of management of human vascular age using aggressive treatment strategy of atherosclerosis modifiers [3]



ции и центральное аортальное давление. В большинстве исследований для измерения жесткости сосудов используют аортальную СРПВ, которая считается эталонным методом оценки артериальной ригидности. Проблема применения СРПВ связана с тем, что в момент оценки на данный показатель существенно влияет уровень АД, что снижает ценность показателя СРПВ без предварительной коррекции АД [9]. В связи с этим возникла потребность в объективизации оценки сосудистой жесткости без учета воздействия внешних факторов. Одной из таких методик стала оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), отражающего жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий и позволяющего нивелировать ограничения в связи с воздействием АД [10]. Высокая информативность параметра артериальной жесткости позволила включить его в клинические рекомендации ESC/ESH 2018 г. в качестве критерия повреждения органов-мишеней у лиц с АГ [11].

## СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Известно, что основными факторами, влияющими на жесткость артерий и повреждение органов-мишеней, являются возраст и АД. Однако в последнее время появляется все большее количество исследований, которые свидетельствуют о наличии четкой связи между артериальной жесткостью и СД2, а также его осложнениями [12]. Показано, что увеличение артериальной жесткости преимущественно центральных артерий развивается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе и определяется повреждающим действием таких факторов, как гипергликемия, глюкозотоксичность, конечные продукты гликирования белков, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, а также хроническое воспаление [12, 13]. Еще одним фактором, который оказывает негативное влияние на артериальную жесткость, является длительность СД2 [14]. В исследовании Hoorn Study показана положительная связь между уровнем гликированного гемоглобина и артериальной жесткостью независимо от наличия других сердечно-сосудистых факторов риска [15]. Среди механизмов, влияющих на сосудистую жесткость, показано решающее влияние хронической гипергликемии. Последняя вызывает ремоделирование артериальной стенки и снижение ее эластичности, опосредованное перекрестным связыванием коллагена, эластина и гликированных белков. В сочетании с окислительным стрессом, хроническим воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток это влияет на накопление депозитов коллагена в артериальной стенке и приводит к ее фиброзу [16]. Также отмечено, что кратковременная нормализация гликемического контроля не оказывает существенного воздействия на показатели эластичности артериальной стенки [17]. Помимо этого, у пациентов с СД2 показана значимая взаимосвязь раннего сосудистого старения и дисфункции жировой ткани [18–20]. Последние данные свидетельствуют о схожести негативного влияния эндотелиальной дисфункции, гипергли-

кемии и инсулинорезистентности на сосудистое старение, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротических ССЗ у пациентов с СД2 [21].

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫМ ВОЗРАСТОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Современные подходы к управлению сосудистым возрастом предполагают ранний строгий контроль основных факторов сосудистого риска, получивший название стратегии агрессивного лечения модификаторов атеросклероза – ADAM (Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers) (рис. 2) [22]. Применение данной стратегии особенно актуально для пациентов с СД2, подавляющее большинство которых относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Помимо известных мер в виде отказа от курения и чрезмерного потребления алкоголя, замедлению биологического старения артерий способствуют низкокалорийное питание [2, 6, 23], ограничение потребления натрия с пищей [24–26] и регулярные аэробные физические нагрузки [27, 28]. Данные меры приводят к снижению массы тела, артериального давления, улучшают метаболический и воспалительный профили и должны использоваться в комплексной терапии всех без исключения больных СД2 [22]. К сожалению, положительное влияние поведенческих стратегий на продолжительность жизни ограничено слабой долгосрочной приверженностью этим привычкам. Таким образом, наиболее обоснованным методом управления сосудистым возрастом с практической точки зрения является фармакологическая коррекция, которая назначается в дополнение к модификации образа жизни.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования убедительно доказали возможность применения различных классов антигипертензивных и гиполлипидемических препаратов с целью влияния на сосудистую жесткость. Так, большинство препаратов для лечения АГ продемонстрировали положительное влияние на сосудистую жесткость у пациентов с АГ. Отмечается, что степень снижения АД имеет большее значение, чем используемый гипотензивный препарат. Вместе с тем препараты, снижающие активность РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина), могут оказывать долгосрочные эффекты на структурные компоненты сосудистой стенки, что является преимуществом с точки зрения контроля сосудистого возраста [29].

Другим классом препаратов, позволяющим снизить СРПВ у лиц с АГ, ожирением и гиперхолестеринемией, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), что показано по результатам более чем 150 клинических исследований [29, 30]. Это обстоятельство позволяет считать статины эффективным классом препаратов с точки зрения замедления сосудистого старения.

Вместе с тем данные об эффективности противодиабетических средств в отношении влияния на артериаль-

ную жесткость достаточно ограничены. По результатам немногочисленных исследований было показано, что традиционные классы гипогликемических препаратов (метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин, тиазолидиндионы) не оказывают существенного влияния на показатели эластичности артериальной стенки [31–35]. Применение одного из более современных классов сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – у больных с СД2 характеризуется выраженным ангиопротективным действием за счет прямых и опосредованных сосудистых, метаболических и гемодинамических эффектов на сосудистую стенку [36–39]. Вместе с тем, учитывая небольшое количество проведенных исследований по влиянию данного класса препаратов на сосудистую жесткость, требуется продолжение изучения данного вопроса.

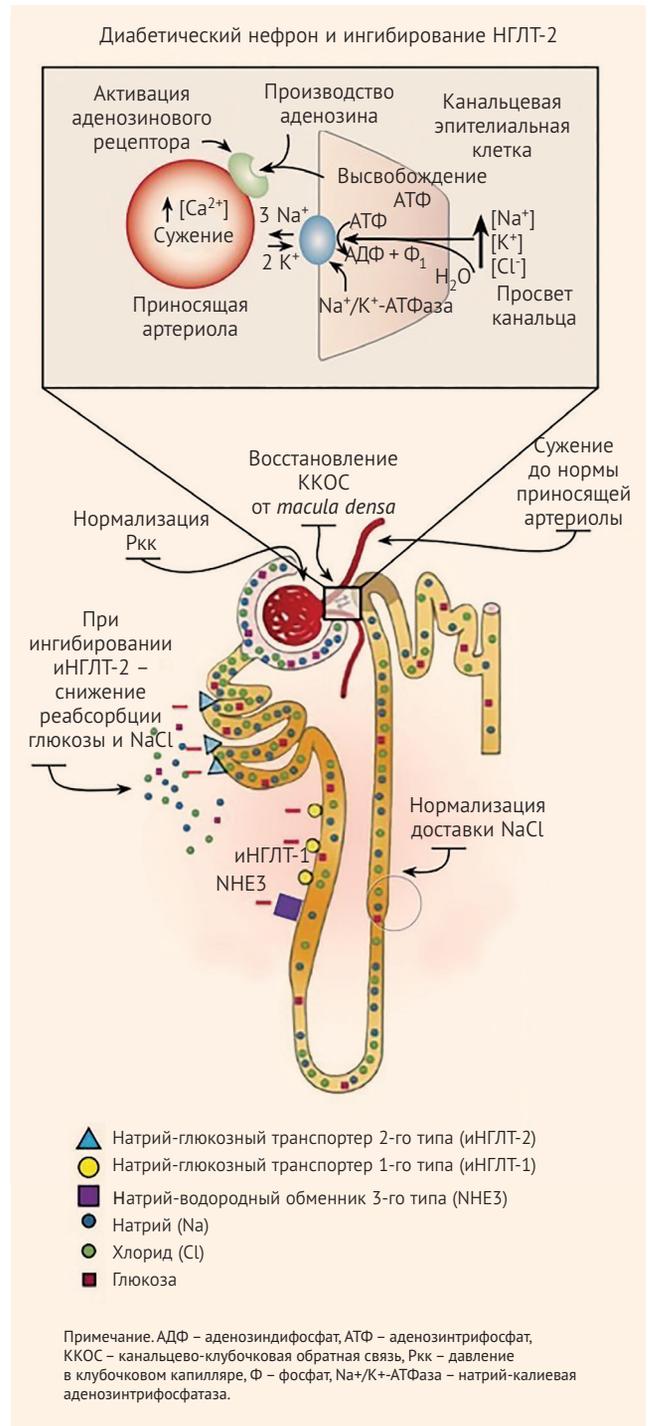
Накопленный в настоящее время опыт практического применения и данные клинических исследований показали, что препараты другого инновационного класса антидиабетических препаратов – иНГЛТ2 – помимо многочисленных метаболических и гемодинамических эффектов способны оказывать положительное влияние и на сосудистую жесткость.

Наиболее известный представитель этого класса пероральных сахароснижающих препаратов – эмпаглифлозин – был одобрен к применению в США и Европе, а также в Российской Федерации в 2014 г. Эмпаглифлозин является мощным обратимым наиболее селективным иНГЛТ-2 – основным переносчиком, принимающим участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Ингибирование НГЛТ-2 эмпаглифлозином вызывает уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца, глюкозурию и последующее снижение гликемии. Общие эффекты эмпаглифлозина обусловлены развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. За сутки с мочой выводится около 60–90 г глюкозы, соответствующей примерно 300 ккал/сут, приводящей к изменению энергетического баланса у больных СД2 и способствующей снижению массы тела, подкожного и висцерального жира, что особенно важно у лиц с ожирением. Сопутствующая потеря воды по данным клинических исследований составляет около 350–400 мл, что соответствует дополнительным 1–2 мочеиспусканиям в сутки (рис. 3).

В ходе крупного рандомизированного исследования EMPA-REG OUTCOME при длительности наблюдения более трех лет проводилось сравнение эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к стандартному лечению сахароснижающими и сердечно-сосудистыми препаратами у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска. В рамках исследования было рандомизировано 7 020 пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, которые получали 10 или 25 мг эмпаглифлозина или плацебо. Эмпаглифлозин снижал риск первичной конечной точки (МАСЕ) по сравнению с плацебо (10,5 против 12,1% соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,74–0,99;  $p = 0,04$ ). В результате исследования EMPA-REG Outcome также было показано, что эмпаглифлозин снижает риск госпитализации

при сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (4,1 против 2,7% соответственно; ОР 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85). Среди пациентов с сердечной недостаточностью лечение эмпаглифлозином привело к достижению более низкой частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (10,4 против 12,3% соответственно; ОР 0,75; 95% ДИ: 0,48–1,19) и летальных исходов от ССЗ (8,2 против 11,1% соответственно; ОР 0,71; 95% ДИ: 0,43–

- **Рисунок 3.** Гемодинамическая регуляция в нефроне при сахарном диабете после приема ингибитора НГЛТ2 [38]
- **Figure 3.** Hemodynamic regulation in the nephron in diabetes mellitus after administration of SGLT2 inhibitor [38]



1,16). Сердечно-сосудистые преимущества эмпаглифлозина были показаны во всех подгруппах пациентов [40].

Помимо описанных ранее гликемических эффектов эмпаглифлозина, в настоящее время установлено несколько дополнительных механизмов, которые обеспечивают клинические преимущества данного препарата при снижении кардиоваскулярного риска у больных с СД2. Такие механизмы включают снижение активности обмена  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  в миокарде независимо от влияния препарата на НГЛТ-2, улучшение метаболизма и биоэнергетики миокарда, уменьшение преднагрузки, связанной с активацией натрийуреза и умеренным диуретическим эффектом, снижение постнагрузки за счет нормализации артериального давления, уменьшение активности симпатической нервной системы, а также улучшение сосудистой функции, модуляция сердечного внеклеточного матрикса и снижение степени фибрирования миокарда [41]. К зависящим от ингибирования НГЛТ-2 эффектам относятся и опосредованное влияние на углеводный обмен, уменьшение дисфункции жировой ткани, образование конечных продуктов гликирования белков и их рецепторов. Это способствует подавлению окислительно-стресса и воспаления, улучшению функции гладкомышечных клеток сосудов, а следовательно, может обеспечивать профилактику эндотелиальной дисфункции и сосудистой ригидности у пациентов с СД2 [6, 39, 42, 43].

Наряду с описанными метаболическими эффектами эмпаглифлозина существенную роль в профилактике сосудистого старения играют гемодинамические эффекты препарата. Так, на основании опубликованных в 2015 г. данных *post hoc* анализа III фазы исследования EMPA-REG BP, включавшего 3 300 больных, было показано, что применение эмпаглифлозина в течение 12 и 24 нед. приводило к снижению показателей систолического и диастолического АД в обеих дозовых когортах (10 мг и 25 мг 1 р/день) без увеличения частоты сердечных сокращений. Также отмечалось уменьшение пульсового давления и среднего артериального давления. Показано, что эмпаглифлозин эффективен в любом возрастном диапазоне, однако его эффекты могут отличаться с возрастом. Так, у молодых пациентов снижение АД может быть опосредовано воздействием на сопротивление мелких артерий, а у пожилых – преимущественным влиянием на крупные артерии [44].

В 2017 г. К. Striepe et al. опубликовали результаты специального исследования влияния эмпаглифлозина на сосудистую жесткость. По данным этого исследования с участием 71 больного с СД2 было показано, что лечение эмпаглифлозином в течение 6 нед. сопровождается снижением таких суррогатных показателей жесткости сосудов, как центральное систолическое артериальное давление, пульсовое давление, амплитуда прямой и обратной (или отраженной) пульсовой волны, которая не была ассоциирована с влиянием на исследуемые сердечно-сосудистые и метаболические параметры. Также отмечено уменьшение индекса аугментации у больных СД2 при применении эмпаглифлозина как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [45].

В российском исследовании 2020 г. с участием 120 пациентов с СД2 С.В. Недогада и др. показали сниже-

ние суррогатных показателей сосудистой жесткости (кфСРПВ, индекс аугментации, центральное систолическое артериальное давление, пульсовое давление) на фоне лечения эмпаглифлозином. Также отмечено преимущество эмпаглифлозина над ситаглиптином с точки зрения положительного влияния на эластичность сосудов [46]. Следует отметить, что снижение показателей сосудистой жесткости отмечалось и при применении других представителей класса ингибиторов НГЛТ-2: дапаглифлозина, канаглифлозина, тофоглифлозина, однако данные исследования включали небольшую выборку пациентов, поэтому полученные результаты требуют дополнительного подтверждения [6, 46–49].

Следовательно, результаты многих исследований сердечно-сосудистой безопасности и НГЛТ-2 подтвердили кардиоваскулярные и почечные преимущества препаратов данного класса. В соответствии с многочисленными региональными и международными клиническими рекомендациями и НГЛТ-2 в настоящее время рекомендуются пациентам с СД2 и подтвержденными ССЗ или категории высокого / очень высокого сердечно-сосудистого риска для предупреждения больших сердечно-сосудистых событий (класс I, уровень доказательности A), а эмпаглифлозин – также для снижения сердечно-сосудистой и общей летальности [36, 39]. С учетом наибольшей изученности и доказанного влияния как на частоту крупных сердечно-сосудистых событий, так и на смертность, эмпаглифлозин следует рассматривать как препарат приоритетного выбора для управления сосудистым возрастом у больных с СД2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возрастные изменения сосудов зависят не только от наследственных факторов, но и от образа жизни, окружающей среды и сопутствующих заболеваний. В настоящее время наиболее перспективными являются поведенческие подходы к управлению сосудистым возрастом. Вместе с тем в связи с ограниченной приверженностью пациентов регулярным физическим упражнениям, долгосрочным диетическим рекомендациям и другим изменениям образа жизни у больных СД2 необходимо использовать многофакторное управления сосудистым здоровьем, которое, наряду с модификацией образа жизни и коррекцией ведущих факторов сердечно-сосудистого риска, включает применение современных противодиабетических препаратов, обладающих органопротективными и вазопротективными эффектами. Применение таких фармакологических подходов позволяет замедлить процессы сосудистого старения, увеличить продолжительность и качество жизни больных с СД2. Спектр позитивных эффектов эмпаглифлозина в сочетании с наиболее изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для управления сосудистым старением у больных СД2. 

Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 28.03.2021

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
- Hamczyk M.R., Nevado R.M., Baretino A., Fuster V., Andrés V. Biological versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919–930. [https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.2020.75\(8\):919-930](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.2020.75(8):919-930).
- Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. (eds.). *Early vascular aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection*. Elsevier; 2015. 376 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19168-4>.
- Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>.
- Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(5):82–85. Режим доступа: [https://sc.mil.ru/fors/morf/military/archive/N\\_05%281%29.pdf](https://sc.mil.ru/fors/morf/military/archive/N_05%281%29.pdf).
- Patoulias D., Papadopoulos C., Stavropoulos K., Zografou I., Doumas M., Karagiannis A. Prognostic Value of Arterial Stiffness Measurements in Cardiovascular Disease, Diabetes, and Its Complications: The Potential Role of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(4):562–571. <https://doi.org/10.1111/jch.13831>.
- Nowak K., Rossman M., Chonchol M., Seats DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389–402. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439>.
- Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чаплюк А.Л., Саркисов К.А., Макеева Т.Г., Захарова Е.Г. Величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий как отражение эволюции высокого нормального артериального давления. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(2):11–20. Режим доступа: <https://voenmed.ric.mil.ru/upload/site229/pS54kv4BSX.pdf>.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
- Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A Novel Blood Pressure-Independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–107. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
- Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., Inaba M., Okuno Y., Miki T. et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):448–452. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448>.
- Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J. et al. Arterial Stiffness Increases with Deteriorating Glucose Tolerance Status: the Hoorn study. *Circulation*. 2003;107(16):2089–2095. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065222.34933.FC>.
- Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Kanda H., Maekawa K. et al. Correlation between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients with Type 2 Diabetes. Vessel Wall Properties in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1851–1857. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1851>.
- Van Sloten T.T., Henry R.M.A., Dekker J.M., Nijpels G., Unger T., Schram M.T. et al. Endothelial Dysfunction Plays a Key Role in Increasing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes the Hoorn Study. *Hypertension*. 2014;64(6):1299–1305. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04221>.
- Rahman S., Ismail A.A., Ismail S.B., Naing N.N., Rahman A.R. Early Manifestation of Macrovasculopathy in Newly Diagnosed Never Treated Type II Diabetic Patients with No Traditional CVD Risk Factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.010>.
- Chang S., Kim J., Sohn T., Son H., Lee J. Effects of Glucose Control on Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Observational Study. *J Int Med Res*. 2018;46(1):284–292. <https://doi.org/10.1177/0300060517722697>.
- Agnoletti D., Mansour A.S., Zhang Y., Protogerou A.D., Ouerdane S., Blacher J., Safar M.E. Clinical Interaction between Diabetes Duration and Aortic Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Hum Hypertens*. 2017;31(3):189–194. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.58>.
- Elias M.F., Crichton G.E., Dearborn P.J., Robbins M.A., Abhayaratna W.P. Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *J Hypertens*. 2013;31(8):1584–1592. <https://doi.org/10.1159/000479560>.
- Loehr L.R., Meyer M.L., Poon A.K., Selvin E., Palta P., Tanaka H. et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated with Arterial Stiffness in Older Adults: the ARIC Study. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1038–1045. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>.
- Teoh W.L., Price J.F., Williamson R.M., Payne R.A., Van Look L.A., Reynolds R.M. et al. Metabolic Parameters Associated with Arterial Stiffness in Older Adults with Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *J Hypertens*. 2013;31(5):1010–1017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835f7ecf>.
- Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging a Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>.
- Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M., Pieper C.F., Krupa Das S., Redman L.M. et al. 2 Years of Calorie Restriction and Cardiometabolic Risk (CALERIE): Exploratory Outcomes of a Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2).
- Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccio F.P., Meerpohl J.J. Effect of Lower Sodium Intake on Health: Systematic Review and Meta-Analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1326>.
- Del G.R., Ceresa C., Gabutti S., Troiani C., Gabutti L. Arterial Stiffness and Central Hemodynamics Are Associated with Low Diurnal Urinary Sodium Excretion. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3289–3299. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266246>.
- Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>.
- Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M. et al. Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1177–1185. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001567>.
- Miyachi M. Effects of Resistance Training on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis. *Br J Sports Med*. 2013;47(6):393–396. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-090488>.
- Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly: Benefits and Challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):13–28. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.162>.
- Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Diessen J.H.M., de Vries F., van Onzenoort H.A.W., Schram M.T., van der Kallen C., Reesink K.D. et al. Metformin Use in Type 2 Diabetic Patients Is Not Associated with Lower Arterial Stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2019;37(2):365–371. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001892>.
- Harashima K., Hayashi J., Miwa T., Tsunoda T. Long-Term Pioglitazone Therapy Improves Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 2009;58(6):739–745. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.015>.
- Koren S., Shemesh-Bar L., Tirosh A., Peleg R.K., Berman S., Hamad R.A. et al. The Effect of Sitagliptin versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(7):561–567. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0296>.
- Cosenso-Martin L.N., Giollo-Júnior L.T., Fernandes L.A.B., Cesarino C.B., Nakazono M.A., Machado M.N. et al. Effect of Vildagliptin versus Glibenclamide on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1204-1>.
- Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Siasos G., Bletsas E., Stampouloulou P.K. et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018;1232583. <https://doi.org/10.1155/2018/1232583>.
- Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., Del Cuore A., Daidone M., Di Chiara T. et al. Efficacy of Dulaglutide on Vascular Health Indexes in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01183-5>.
- Alicic R., Neumiller J., Johnson E., Dieter B., Tuttle K. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248–257. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>.
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475–491. <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
- Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart Failure Outcomes with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® Trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>.
- Sharma A., Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.09.003>.

42. Bosch A., Ott C., Jung S., Striepe K., Karg M., Kannenkeril D. et al. How Does Empagliflozin Improve Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? Sub Analysis of a Clinical Trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>.
43. Iannantuoni F., Marañón A., Diaz-Morales N., Falcon R., Bañuls C., Abad-Jimenez Z. et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med.* 2019;8(11):1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>.
44. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C., Crowe S., Woerle H., Broedl U. et al. Effects of Empagliflozin on Blood Pressure and Markers of Arterial Stiffness and Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180–1193. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
45. Striepe K., Jumar A., Ott C., Karg M., Schneider M., Kannenkeril D. et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017;136(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>.
46. Недогада С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Санина Т.Н., Смирнова В.О., Полова Е.А. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3766. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3766>.
47. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147–2156. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>.
48. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of Dapagliflozin on Vascular Endothelial Function and Glycemic Control in Patients with Early-Stage Type 2 Diabetes Mellitus: DEFENCE Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>.
49. Katakami N., Mita T., Yoshii H., Shiraiwa T., Yasuda T., Okada Y. et al. Tofogliflozin Does Not Delay Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparative Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01079-4>.

## References

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2015;33(2):97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
2. Hamczyk M.R., Nevado R.M., Baretino A., Fuster V., Andrés V. Biological versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919–930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.019>.
3. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. (eds.). *Early vascular aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection.* Elsevier; 2015. 376 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19168-4>.
4. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018;123(7):849–867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>.
5. Kryukov E.V., Makeeva T.G., Potekhin N.P., Fursov A.N. Prevention of Vascular Wall Remodeling in Individuals with Prehypertension. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal.* 2020;341(5):82–85. (In Russ) Available at: [https://sc.mil.ru/files/morf/military/archive/N\\_05%281%29.pdf](https://sc.mil.ru/files/morf/military/archive/N_05%281%29.pdf).
6. Patoulis D., Papadopoulos C., Stavropoulos K., Zografou I., Doumas M., Karagiannis A. Prognostic Value of Arterial Stiffness Measurements in Cardiovascular Disease, Diabetes, and Its Complications: The Potential Role of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562–571. <https://doi.org/10.1111/jch.13831>.
7. Nowak K., Rossmann M., Chonchol M., Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension.* 2018;71(3):389–402. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439>.
8. Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Chaplyuk A.L., Sarkisov K.A., Makeeva T.G., Zakharova E.G. Values of the "Intima-Media" Complex of Carotid Arteries as a Reflection of the Evolution of High Normal Blood Pressure. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal.* 2018;339(2):11–20 (In Russ.) Available at: <https://voenmed.ric.mil.ru/upload/site229/p554kv4B5X.pdf>.
9. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl1254>.
10. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A Novel Blood Pressure-Independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(2):101–107. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
12. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., Inaba M., Okuno Y., Miki T. et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):448–452. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448>.
13. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J. et al. Arterial Stiffness Increases with Deteriorating Glucose Tolerance Status: the Hoorn study. *Circulation.* 2003;107(16):2089–2095. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065222.34933.FC>.
14. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Kanda H., Maekawa K. et al. Correlation between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients with Type 2 Diabetes. Vessel Wall Properties in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(11):1851–1857. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1851>.
15. Van Sloten T.T., Henry R.M.A., Dekker J.M., Nijpels G., Unger T., Schram M.T. et al. Endothelial Dysfunction Plays a Key Role in Increasing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension.* 2014;64(6):1299–1305. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04221>.
16. Rahman S., Ismail A.A., Ismail S.B., Naing N.N., Rahman A.R. Early Manifestation of Macrovasculopathy in Newly Diagnosed Never Treated Type II Diabetic Patients with No Traditional CVD Risk Factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.010>.
17. Chang S., Kim J., Sohn T., Son H., Lee J. Effects of Glucose Control on Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Observational Study. *J Int Med Res.* 2018;46(1):284–292. <https://doi.org/10.1177/0300060517722697>.
18. Agnoletti D., Mansour A.S., Zhang Y., Proterogerou A.D., Ouerdane S., Blacher J., Safar M.E. Clinical Interaction between Diabetes Duration and Aortic Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Hum Hypertens.* 2017;31(3):189–194. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.58>.
19. Elias M.F., Crichton G.E., Dearborn P.J., Robbins M.A., Abhayaratna W.P. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *J Hypertens.* 2013;31(8):1584–1592. <https://doi.org/10.1159/000479560>.
20. Loehr L.R., Meyer M.L., Poon A.K., Selvin E., Palta P., Tanaka H. et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated with Arterial Stiffness in Older Adults: the ARIC Study. *Am J Hypertens.* 2016;29(9):1038–1045. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>.
21. Teoh W.L., Price J.F., Williamson R.M., Payne R.A., Van Look L.A., Reynolds R.M. et al. Metabolic Parameters Associated with Arterial Stiffness in Older Adults with Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *J Hypertens.* 2013;31(5):1010–1017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835f7ecf>.
22. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension.* 2009;54(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>.
23. Kraus W.E., Bhopkar M., Huffman K.M., Pieper C.F., Krupa Das S., Redman L.M. et al. 2 Years of Calorie Restriction and Cardiometabolic Risk (CALERIE): Exploratory Outcomes of a Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2).
24. Aburto NJ, Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccio F.P., Meerpohl J.J. Effect of Lower Sodium Intake on Health: Systematic Review and Meta-Analyses. *BMJ.* 2013;346:f1326. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1326>.
25. Del G.R., Ceresa C., Gabutti S., Troiani C., Gabutti L. Arterial Stiffness and Central Hemodynamics Are Associated with Low Diurnal Urinary Sodium Excretion. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3289–3299. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S266246>.
26. Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients.* 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>.
27. Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M. et al. Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(6):1177–1185. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001567>.
28. Miyachi M. Effects of Resistance Training on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(6):393–396. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-090488>.
29. Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly: Benefits and Challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13–28. <https://doi.org/10.1038/ncardio.2010.162>.

30. Wright J.T., Williams J.D., Whelton P.K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med.* 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
31. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
32. Driessen J.H.M., de Vries F., van Onzenoort H.A.W., Schram M.T., van der Kallen C., Reesink K.D. et al. Metformin Use in Type 2 Diabetic Patients Is Not Associated with Lower Arterial Stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens.* 2019;37(2):365–371. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001892>.
33. Harashima K., Hayashi J., Miwa T., Tsunoda T. Long-Term Pioglitazone Therapy Improves Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism.* 2009;58(6):739–745. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.015>.
34. Koren S., Shemesh-Bar L., Tirosh A., Peleg R.K., Berman S., Hamad R.A. et al. The Effect of Sitagliptin versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(7):561–567. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0296>.
35. Cosenso-Martin L.N., Giollo-Júnior L.T., Fernandes L.A.B., Cesarino C.B., Nakazono M.A., Machado M.N. et al. Effect of Vildagliptin versus Glibenclamide on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Acta Diabetol.* 2018;55(12):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1204-1>.
36. Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Siasos G., Bletsas E., Stampoulou P.K. et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;1232583. <https://doi.org/10.1155/2018/1232583>.
37. Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., Del Cuore A., Daidone M., Di Chiara T. et al. Efficacy of Dulaglutide on Vascular Health Indexes in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01183-5>.
38. Alicic R., Neumiller J., Johnson E., Dieter B., Tuttle K. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes.* 2019;68(2):248–257. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>.
39. Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Popov S.I. SGLT2 Inhibitors and Kidneys: Mechanisms and Main Effects in Diabetes Mellitus Patients. *Sakhamy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
40. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart Failure Outcomes with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® Trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>.
41. Sharma A., Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 2020;44(1):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.09.003>.
42. Bosch A., Ott C., Jung S., Striepe K., Karg M., Kannenkeril D. et al. How Does Empagliflozin Improve Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? Sub Analysis of a Clinical Trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>.
43. Iannantuoni F., Marañón A., Diaz-Morales N., Falcon R., Bañuls C., Abad-Jimenez Z. et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med.* 2019;8(11):1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>.
44. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C., Crowe S., Woerle H., Broedl U. et al. Effects of Empagliflozin on Blood Pressure and Markers of Arterial Stiffness and Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180–1193. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
45. Striepe K., Jumar A., Ott C., Karg M., Schneider M., Kannenkeril D. et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017;136(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>.
46. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Sanina T.N., Smirnova V.O., Popova E.A. The Effect of Various Classes of Glucose-Lowering Medications on the Blood Vessel Elasticity in Patients with Type 2 Diabetes. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3766. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3766>.
47. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147–2156. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>.
48. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of Dapagliflozin on Vascular Endothelial Function and Glycemic Control in Patients with Early-Stage Type 2 Diabetes Mellitus: DEFENCE Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>.
49. Katakami N., Mita T., Yoshii H., Shiraiwa T., Yasuda T., Okada Y. et al. Tofogliflozin Does Not Delay Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparative Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01079-4>.

### Информация об авторах:

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

**Рубцов Юрий Евгеньевич**, к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [rubtsovyuri@yandex.ru](mailto:rubtsovyuri@yandex.ru)

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Агафонов Павел Владимирович**, к.м.н., докторант кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [agafonov23@yandex.ru](mailto:agafonov23@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Iurii Sh. Khalimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

**Yuri Ye. Rubtsov**, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [rubtsovyuri@yandex.ru](mailto:rubtsovyuri@yandex.ru)

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Pavel V. Agafonov**, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student of the Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [agafonov23@yandex.ru](mailto:agafonov23@yandex.ru)