

Ингибитор дипептидилпептидазы-4 алоглиптин предотвращает прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты исследования SPEAD-A

Расширенный реферат статьи Mita T., Katakami N., Yoshii H., et al. Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Trial. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) // *Diabetes Care*, 2016, Vol. 39, 139–148.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

Цель. По данным последних экспериментальных исследований, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) оказывают антиатеросклеротическое действие. В настоящем исследовании изучали влияние алоглиптина, ингибитора ДПП-4, на прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Дизайн и методы исследования. Было проведено проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое, с ослеплением по конечным точкам, в параллельных группах сравнительное исследование. В исследование был включен 341 пациент с СД2 без установленных ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Набор пациентов осуществлялся в 11 клинических центрах, после включения пациенты были рандомизированы в группу терапии алоглиптином ($n = 172$) или группу стандартной терапии ($n = 169$). Первичными конечными точками в исследовании были изменения показателей средней общей и максимальной толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии, оцененные через 24 месяца терапии.

Результаты. Терапия алоглиптином привела к более выраженному улучшению гликемического контроля по сравнению со стандартной терапией ($-0,3 \pm 0,7$ % по сравнению с $-0,1 \pm 0,8$ %, $p = 0,004$) без увеличения частоты гипогликемий. Изменения средней общей и максимальной ТКИМ правой и левой сонных артерий были значимо более выраженными в группе терапии алоглиптином по сравнению со стандартной терапией ($-0,026$ мм [СО 0,009] по сравнению с $0,005$ мм [СО 0,009], $p = 0,022$; $-0,045$ мм [СО 0,018] по сравнению с $0,011$ мм [СО 0,017], $p = 0,025$ и $-0,079$ мм [СО 0,018] по сравнению с $-0,015$ мм [СО 0,018], $p = 0,013$ соответственно).

Выводы. Терапия алоглиптином по сравнению со стандартной терапией замедляет прогрессирование ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД2 без установленных ранее сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — одной из основных причин заболеваемости и смертности у этих пациентов [1]. Таким образом, одна из главных задач ведения пациентов с СД2 — снижение сердечно-сосудистой заболеваемости. Согласно результатам проведенных исследований, уровень HbA_{1c} является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 [2], однако недостаточно доказательств того, что гликемический контроль и/или сахароснижающая терапия снижают частоту сердечно-сосудистых событий [3, 4].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, подавляют деградацию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, усиливая их биологические эффекты (усиление глюкозозависимой секреции инсулина и подавление высвобождения глюкагона) [5]. Кроме того, эти препараты потенциально обладают антиатеросклеротическими свойствами. При изучении атеросклероза на модели грызунов было показано, что ГПП-1 и агонисты рецепторов ГПП-1 ингибируют атеросклероз и воспаление [6–9], а иДПП-4, в том числе алог-

липтин, ингибируют эти патологические процессы ГПП-1-зависимо и ГПП-1-независимо [10–12].

Результаты этих исследований являются многообещающими, они позволяют предположить, что ингибиторы ДПП-4 могут снижать риск ССЗ у пациентов с СД2. Однако, по данным трех недавно опубликованных рандомизированных исследований, ингибиторы ДПП-4 не снижают риск ССЗ событий, но и не увеличивают риск по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с высоким сердечно-сосудистым риском [13–15]. Пациенты в этих исследованиях получали различные

препараты по поводу других заболеваний. Таким образом, эти факторы могли повлиять на результаты. С другой стороны, раннее и эффективное лечение до развития атеросклероза у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе может способствовать предотвращению развития не только микроангиопатий, но и ССЗ [16].

Прогрессирующее утолщение интимы-меди сонной артерии считается суррогатным маркером риска ССЗ у пациентов с СД2 [17–19]; данный показатель использовался при оценке влияния различных вмешательств на прогрессирование атеросклероза. Насколько нам известно, на сегодняшний день не опубликовано исследований, в которых изучали отдаленные антиатеросклеротические эффекты ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В проведенном исследовании изучали влияние алоглиптина на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с СД2 без сопутствующих ССЗ.

Дизайн и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование по изучению профилактического влияния алоглиптина на атеросклероз при сахарном диабете (Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis, SPEAD-A) было многоцентровым проспективным, рандомизированным, открытым, с ослеплением по конечным точкам. Подробно дизайн исследования описан ранее [20]. Это исследование было зарегистрировано в Реестре Медицинской информационной сети клинических исследований Университетской больницы (UMIN000005311), некоммерческой организации в Японии, который отвечает требованиям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Популяция исследования

В исследование были включены японцы с СД2, находящиеся на

амбулаторном наблюдении в 11 медицинских центрах Японии (все центры перечислены в дополнительных материалах). Критерии включения:

- 1) пациенты с СД2, не достигшие целевых показателей гликемического контроля в соответствии с Руководством по лечению сахарного диабета (под редакцией Японской диабетической ассоциации) [21] на фоне соблюдения диеты/физических нагрузках или сахароснижающей терапии, кроме ингибиторов ДПП-4, в течение трех месяцев или больше и уровне HbA_{1c} менее 9,4 % (в исследование включались пациенты после 12 и более недель прекращения приема ингибитора ДПП-4);
- 2) возраст от 30 лет и старше, независимо от пола;
- 3) подписанное информированное согласие.

Критериями исключения были:

- 1) сахарный диабет 1 типа или вторичный сахарный диабет;
- 2) тяжелые инфекции до или после операции или тяжелой травмы;
- 3) инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт;
- 4) почечная недостаточность средней тяжести или тяжелая (креатинин сыворотки: для мужчин > 1,4 мг/дл, для женщин > 1,2 мг/дл);
- 5) тяжелые нарушения функции печени (АСТ > 100 МЕ/л);
- 6) сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелая (III стадии и выше по NYHA);
- 7) прием препаратов инкретинового ряда (например, других ингибиторов ДПП-4) на момент проведения исследования;
- 8) инсулинотерапия;
- 9) прием препаратов, назначение которых запрещено Национальной программой медицинского страхования одновременно с инкретинами, такими как ингибиторы ДПП-4, на момент начала исследования;
- 10) беременность и ее планирование, период лактации;
- 11) гиперчувствительность в анамнезе к препарату исследования;
- 12) по мнению исследователя, пациент не подходит для участия в исследовании.

Пациентов включали в скрининг, и тем, кто соответствовал указанным критериям, было предложено участие в исследовании. Все пациенты, согласившиеся участвовать в исследовании, были зарегистрированы. Протокол был одобрен этическими комитетами каждого участвующего заведения, исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и действующим законодательством Японии.

Рандомизация и протокол исследования

Пациенты были зарегистрированы в административном офисе исследования SPEAD-A через Интернет, и при включении пациенты были рандомизированы в равных количествах в группу терапии алоглиптином или стандартной терапии (другими препаратами, кроме ингибиторов ДПП-4). Рандомизация проводилась с использованием динамического метода распределения, основанного на одновременном приеме/отсутствии пиоглитазона, учете возраста и пола. Лечение продолжалось до достижения целевого уровня HbA_{1c} в соответствии с Руководством по лечению диабета [21] (у большинства пациентов целевой уровень HbA_{1c} < 7,0 %). В группе стандартной терапии увеличивали дозу имеющегося препарата или добавляли еще один сахароснижающий препарат (кроме ингибитора ДПП-4, агониста ГПП-1 и инсулина). В группе терапии алоглиптином алоглиптин назначали один раз в день в дозе 25 мг. Вместе с тем допускалось добавление другого сахароснижающего препарата (кроме ингибитора ДПП-4, агониста ГПП-1 и инсулина). В случае гипогликемии титровали дозу любого из сопутствующих сахароснижающих препаратов. Использование гиполипидемических и гипотензивных препаратов было разрешено во время исследования.

График наблюдения

Исследование длилось два года после регистрации (период регистрации: с марта 2011 г. по июнь 2013 г.). Все пациенты наблюда-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

	Терапия алоглиптином, n = 172	Стандартная терапия, n = 169	
Мужской пол	101 (63)	98 (61)	0,72
Возраст (лет)	64,4 ± 9,8	64,8 ± 9,1	0,82
Курение в настоящее время	43 (27)	33 (21)	0,24
Артериальная гипертензия	90 (56)	91 (57)	1,00
Дислипидемия	86 (53)	94 (58)	0,43
Длительность сахарного диабета (лет)	9 (5,0, 15,0)	8,2 (4,0, 15,0)	0,94
<i>Применение сахароснижающих препаратов</i>			
Метформин	84 (52)	75 (47)	0,37
Производные сульфонилмочевины	80 (50)	90 (56)	0,32
Глиниды	9 (6)	16 (10)	0,21
Тиазолидиндионы	35 (22)	38 (24)	0,79
Ингибиторы α-глюкозидаз	56 (35)	51 (32)	0,64
<i>Применение гипотензивных препаратов</i>			
Ингибиторы АПФ	7 (4)	4 (2)	0,54
Блокаторы рецепторов АТ II	72 (45)	68 (42)	0,74
Прямые ингибиторы ренина	0 (0)	1 (1)	1,00
Блокаторы кальциевых каналов	47 (29)	58 (36)	0,23
Диуретики	7 (4)	8 (5)	1,00
Антагонисты α-адренорецепторов	3 (2)	0 (0)	0,25
Антагонисты β-адренорецепторов	3 (2)	8 (5)	0,22
Другие	1 (0)	4 (2)	0,37
<i>Применение гиполипидемических препаратов</i>			
Статины	61 (38)	74 (46)	0,18
Эзетимиб	5 (3)	2 (1)	0,45
Смолы	0 (0)	1 (1)	1,00
Фибраты	6 (4)	9 (6)	0,60
<i>Антитромботические средства</i>			
Антиагреганты	19 (12)	23 (14)	0,62
Антикоагулянты	1 (1)	3 (2)	0,62
Другие	0 (0)	1 (1)	
Данные приведены в виде n (%), среднее ± СО или медианы (интерквартильный размах).			

лись на протяжении двух лет независимо от их приверженности к лечению или прекращения приема препарата исследования по любой причине. Клинические исходы, приверженность к терапии и нежелательные явления (НЯ) оценивались и регистрировались исследователями открыто. Клиническое и биохимическое обследование пациентов производилось на 0, 26, 52, 78 и 104 неделях после рандомизации.

Конечные точки исследования

Первичными конечными точками в исследовании были изменения максимального значения ТКИМ правой и левой общей сонной артерии (макс-ТКИМ-ОСА) и среднего ТКИМ общей сонной артерии (среднего ТКИМ-ОСА) в течение 104-недельного периода лечения, измеренные методом ультразвуко-

вого исследования сонных артерий. Обследование проводилось в начале исследования, через 52 и 104 недели, а также при любом изменении дозы, смене или отмене лекарственного препарата.

Вторичными конечными точками в исследовании были:

- 1) динамика показателей гликемического контроля (уровня HbA_{1c}, глюкозы в плазме крови натощак, иммунореактивного инсулина);
- 2) изменения параметров, связанных с диабетической нефропатией, в том числе экскреции альбумина с мочой и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ);
- 3) динамика показателей липидного спектра (общего холестерина, ЛВП, ЛНП и триглицеридов);
- 4) изменения биохимических показателей, в том числе фактора

межклеточной адгезии-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ);

- 5) возникновение сердечно-сосудистых событий, в том числе внезапной смерти, ишемической болезни сердца и инсульта;
- 6) возникновение любого НЯ.

Оценка безопасности и сердечно-сосудистых событий

При оценке безопасности фиксировались данные обо всех НЯ, возникших на фоне лечения и в период дальнейшего наблюдения. НЯ считались любые неблагоприятные медицинские проявления, развившиеся у пациентов, получающих препарат, независимо от наличия связи с проводимой терапией. Связь между НЯ и препаратом исследования определял один из исследователей как связанное или не связанное с препаратом НЯ. Все НЯ, приведшие к досрочному прекращению участия пациента в исследовании, отслеживали до их разрешения. Серьезными НЯ считались смерть или возникновение жизнеугрожающих состояний, требующих госпитализации в стационар, явившихся причиной удлинения срока госпитализации или приведших к стойкой или значительной инвалидизации/нетрудоспособности и потребовавших проведения вмешательства для предотвращения стойкого ухудшения. Все развившиеся НЯ/серьезные НЯ были зарегистрированы. Сведения о серьезных НЯ были доведены до главного исследователя и комитета по этике. СС события оценивались комитетом по сердечно-сосудистым конечным точкам (в состав комитета входили два кардиолога и невролог).

Измерение ТКИМ сонной артерии

Ультразвуковое исследование сонных артерий было выполнено специалистами по ультразвуковой диагностике, прошедшими обучение данному методу исследования. Средний индивидуальный коэффициент вариации для измерения среднего ТКИМ-ОСА и макс-ТКИМ-ОСА (6 СО) в каждом уч-

реждении составил $1,9 \pm 1,1$ % и $2,8 \pm 2,2$ % соответственно. Для исключения вариабельности между исследователями каждый из пациентов проходил обследование на всех визитах у одного и того же врача на одном аппарате (ультразвуковой сканер высокого разрешения с В-режимом, оснащенный высокочастотным ($> 7,5$ МГц) линейным датчиком, с пределом чувствительности $< 0,1$ мм). Исследование экстракраниальных отделов ОАС, каротидного синуса и внутренних сонных артерий (ВСА) в области шеи было выполнено по меньшей мере в трех различных продольных проекциях (передней, боковой и задней, что примерно соответствует 60° , 90° и 150° для правой сонной артерии и 210° , 270° и 300° для левой сонной артерии, обозначенной на дуге Мейера), а также в поперечной проекции. Участки наибольшей толщины, в том числе в зоне бляшки, просматривали вдоль стенок артерий. ТКИМ измеряли как расстояние между двумя параллельными линиями, соответствующим просвету сосудов и слою адвентиции.

Для исключения вариабельности между исследователями все сканированные копии были сохранены в электронном виде, отправлены в центральный офис (в Комитет по оценке ТКИМ, Осака, Япония) и оценивались одним экспертом. Все результаты были ослеплены для эксперта по клиническим характеристикам пациентов и виду терапии; исследование проводилось путем автоматизированного программного обеспечения цифрового обнаружения края (Intimascore; Медиа Cross, Токио, Япония) [22]. Системное программное обеспечение рассчитывало среднее 60 значений ТКИМ на участке 2 см проксимальнее дилатации каротидного синуса (среднее ТКИМ-ОСА). Кроме того, отдельно оценивались наибольшая толщина ТКИМ, в том числе бляшки в ОСА (макс-ТКИМ-ССА), каротидном синусе (макс-ТКИМ-КС) и ВСА (макс-ТКИМ-ВСА). Анализ воспроизводимости повторных измерений у 20 пациентов дал абсолютные отличия

Таблица 2. Влияние алоглиптина на ТКИМ

	n	Терапия алоглиптином	n	Стандартная терапия	Эффект лечения (алоглиптин-стандартная терапия)		Значение p между группами
					Изменение среднего (95 % ДИ)	Значение p	
<i>Общее среднее ТКИМ</i>							
Исходно (мм)	161	$0,83 \pm 0,15$	161	$0,83 \pm 0,17$			0,87
52 недели (мм)	152	$0,79 \pm 0,14$	157	$0,82 \pm 0,16$			0,18
104 недели (мм)	151	$0,80 \pm 0,16$	153	$0,84 \pm 0,18$			0,052
<i>Динамика среднего (СОШ)</i>							
52 недели		$-0,029$ (0,009)*		$-0,012$ (0,009)	$-0,017$ ($-0,042, 0,007$)	0,17	
104 недели		$-0,026$ (0,009)*		$0,005$ (0,009)	$-0,030$ ($-0,057, 20,004$)	0,022	
<i>Максимум ТКИМ справа</i>							
Исходно (мм)	161	$1,04 \pm 0,32$	161	$1,03 \pm 0,26$			0,77
52 недели (мм)	152	$0,97 \pm 0,23$	157	$1,02 \pm 0,30$			0,099
104 недели (мм)	151	$0,99 \pm 0,27$	153	$1,04 \pm 0,30$			0,10
<i>Динамика среднего (СОШ)</i>							
52 недели		$-0,062$ (0,019)*		$-0,008$ (0,018)	$-0,053$ ($-0,105, -0,002$)	0,041	
104 недели		$-0,045$ (0,018)*		$0,011$ (0,017)	$-0,056$ ($-0,105, -0,007$)	0,025	
<i>Максимум ТКИМ слева</i>							
Исходно (мм)	161	$1,09 \pm 0,33$	161	$1,10 \pm 0,42$			0,72
52 недели (мм)	153	$1,05 \pm 0,37$	157	$1,08 \pm 0,36$			0,50
104 недели (мм)	151	$1,01 \pm 0,28$	153	$1,10 \pm 0,40$			0,032
<i>Динамика среднего (СОШ)</i>							
52 недели		$-0,040$ (0,019)*		$-0,031$ (0,019)	$-0,009$ ($-0,062, 0,043$)	0,72	
104 недели		$-0,079$ (0,018)§		$-0,015$ (0,018)	$-0,064$ ($-0,114, -0,014$)	0,013	

Данные представлены в виде среднего \pm СО, если не указано иное. Сравнения значений ТКИМ на фоне терапии по сравнению с исходными данными проводились с использованием метода одновыборочного t-критерия на основе модели смешанных эффектов для повторных измерений. Отличия ТКИМ на каждом из этапов сравнивали t-критерием Стьюдента. Отличия динамики ТКИМ от исходного к 52 и 104 неделе терапии между группами в каждой точке (эффект лечения) анализировали с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений. Фиксированными эффектами были: группа лечения, неделя, связь между группой терапии и неделей, исходные значения ТКИМ. *P < 0,05; *p < 0,01; §p < 0,001.

среднего \pm СО: $0,02 \pm 0,01$, $0,01 \pm 0,01$, $0,02 \pm 0,01$ и $0,01 \pm 0,01$ мм для среднего ТКИМ-ОСА, макс-ТКИМ-ОСА, макс-ТКИМ-КС и макс-ТКИМ-ВСА соответственно. Коэффициент вариации между исследователями составил 1,1 %, 0,7, 0,7 и 0,8 % соответственно.

Биохимические исследования

Забор крови осуществлялся натощак, после периода ночного голодания. Показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), уровень HbA_{1c}, глюкозы, инсулина, креатинина определяли стандартными методами. Определение уровней СРБ, интерлейкина-6, фактора межклеточной адгезии-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа проводилось в частной лаборатории (лаборатория SRL, Токио, Япония). Экскрецию альбумина с мочой оценивали улучшенным бромкрезоловым пурпуровым методом в образце мочи. СКФ рассчитывалась по формуле

$$\text{pСКФ (мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2\text{)} = 1943 \times \text{возраст}^{-0,287} \times \text{креатинин сыворотки}^{-0,1094} \times 0,739 \text{ для женщин} \text{ [23].}$$

Размер выборки

У пациентов с СД2 прогрессирующим ТКИМ сонных артерий считается изменение на $0,034 \pm 0,054$ мм в год; снижение уровня HbA_{1c} на 1 % сопровождается улучшением ТКИМ на $0,02$ мм в год [24]. Таким образом, в исследование длительностью два года требуется включение не менее 324 пациентов для получения результата с 90 % мощностью при выявлении отличий $0,04$ мм ТКИМ между двумя группами лечения с учетом СО $0,108$, 5 % выбывания и уровнем значимости 0,05.

Статистический анализ

Анализ эффективности проводился в выборке ИТТ (в популяции всех пациентов, прошедших рандомизацию) независимо от приверженности пациентов к лече-

Таблица 3. Влияние алоглиптина на ИМТ, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов, уровень артериального давления

	n	Терапия алоглиптином	n	Стандартная терапия	P между группами
ИМТ исходно (кг/м ²)	161	24,6 ± 4,3	161	24,9 ± 3,7	0,49
<i>Изменения по сравнению с исходными значениями</i>					
26 неделя	153	0,2 ± 1,3	158	0,0 ± 1,8	0,18
52 неделя	154	0,1 ± 1,3	156	-0,2 ± 1,6	0,037
78 неделя	150	0,2 ± 1,5	153	-0,2 ± 1,6	0,045
104 неделя	147	0,3 ± 1,9	150	-0,3 ± 1,7	0,003
HbA _{1c} исходно (%)	158	7,3 ± 0,8	160	7,2 ± 0,8	0,54
HbA _{1c} исходно (ммоль/моль)	158	56,3 ± 8,5	160	55,7 ± 9,3	0,54
Динамика от исходного (HbA _{1c} , %)					
26 неделя	158	-0,4 ± 0,7 [§]	160	0,0 ± 0,9	< 0,001
52 неделя	153	-0,4 ± 0,6 [§]	157	-0,1 ± 0,8	< 0,001
78 неделя	152	-0,4 ± 0,8 [§]	154	0,0 ± 1,1	< 0,001
104 неделя	150	-0,3 ± 0,7 [§]	153	-0,1 ± 0,8	0,004
Глюкоза плазмы натощак исходно (ммоль/л)	160	7,81 ± 1,5	161	7,85 ± 1,93	0,85
Динамика от исходного					
26 неделя	158	-0,55 ± 1,64 [§]	159	-0,06 ± 2,19	0,026
52 неделя	150	-0,59 ± 1,48 [§]	157	-0,32 ± 1,81	0,15
78 неделя	147	-0,54 ± 1,84 [§]	152	-0,13 ± 2,52	0,11
104 неделя	149	-0,45 ± 1,56 [§]	153	-0,28 ± 2,03	0,41
Уровень инсулина исходно (пмоль/л)	158	57,2 ± 68,0	161	58,3 ± 43,9	0,86
Динамика от исходного					
52 неделя	145	-2,0 ± 47,3	154	-5,0 ± 37,0	0,54
104 неделя	147	2,7 ± 72,8	152	0,0 ± 43,5	0,70
Уровень общего холестерина исходно (ммоль/л)	160	5,00 ± 0,77	159	5,01 ± 0,75	0,86
Динамика от исходного					
26 неделя	122	0,0 ± 11,7	138	-1,7 ± 11,7	0,25
52 неделя	153	-2,1 ± 11,4*	154	-3,0 ± 11,6*	0,50
78 неделя	152	-3,8 ± 12,4 [§]	150	-3,0 ± 13,5*	0,59
104 неделя	150	-2,2 ± 13,9	151	-3,5 ± 14,4*	0,43
Уровень ЛНП исходно (ммоль/л)	158	2,89 ± 0,68	160	2,93 ± 0,64	0,62
Динамика от исходного					
52 неделя	145	0,0 ± 17,1	153	-0,9 ± 17,3	0,25
104 неделя	146	-0,4 ± 22,0	150	-2,6 ± 20,2	0,37
Уровень ЛВП исходно (ммоль/л)	160	1,47 ± 0,38	161	1,41 ± 0,36	0,16
Динамика от исходного					
26 неделя	156	-1,6 ± 12,9	160	-1,5 ± 15,8	0,95
52 неделя	153	-2,2 ± 19,3	157	-1,4 ± 14,7	0,70
78 неделя	151	-3,9 ± 12,3 [§]	153	0,2 ± 16,5	0,015
104 неделя	149	-2,0 ± 12,5	153	1,1 ± 15,7	0,065
Уровень триглицеридов исходно (ммоль/л)	160	1,19 (0,82, 1,76)	161	1,25 (0,90, 1,68)0,95	0,31
Динамика от исходного (%)					
26 неделя	151	0,0 (-14,7, 28,6)	159	-0,5 (-17,2, 23,8)	0,55
52 неделя	150	-7,3 (-24,4, 27,9)	157	-3,7 (-22,7, 23,1)	0,57
78 неделя	147	-6,3 (-23,5, 16,9)	153	-5,5 (-24,7, 19,8)	0,62
104 неделя	149	-1,3 (-24,3, 24,3)	152	-5,5 (-24,2, 19,8)	0,35
Систолическое АД (мм рт. ст.)	161	130 ± 16	161	132 ± 15	0,34
Динамика от исходного					
26 неделя	156	-1 ± 16	159	-4 ± 15 [§]	0,10
52 неделя	154	0 ± 16	156	-1 ± 16	0,70
78 неделя	147	-1 ± 19	152	-4 ± 14*	0,19
104 неделя	150	2 ± 19	152	0 ± 15	0,35
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	161	75 ± 12	161	75 ± 11	1,00
Динамика от исходного					
26 неделя	156	-2 ± 10	159	-2 ± 11*	0,62
52 неделя	154	-1 ± 11	156	-1 ± 16*	0,48
78 неделя	147	-3 ± 13*	152	-4 ± 14 [§]	0,75
104 неделя	150	0 ± 12	152	0 ± 15	0,35

Данные представлены в виде среднего ± СО или медианы (интерквартильный размах). Исходно отличия между группами были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона. Отличия параметров от исходного к 52 и 104 неделям внутри группы были проанализированы однофакторным t-критерием или ранговым критерием Уилкоксона. Отличия параметров от исходного к 52 и 104 неделям внутри группы были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона. *P < 0,05; [§]p < 0,01; [§]p < 0,001.

нию. Результаты представлены в виде среднего \pm СО, или медианы (интерквартильный размах) для непрерывных переменных, или количества (доли) пациентов для категориальных переменных. Первичной конечной точкой служила динамика ТКИМ от исходного значения к 104 неделе терапии. Первичный анализ проводился с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений с группой лечения, временем (неделя), взаимодействием между группой лечения и временем (неделя) и исходными значениями ТКИМ как фиксированные эффекты; неструктурированная ковариата была использована для моделирования ковариации вариабельности объекта. Время до развития СС событий анализировали с помощью лог-рангового теста и модели пропорционального риска Кокса.

Исходные и последующие сравнения между группами проводились с использованием теста Стьюдента или критерия суммы ранга Уилкоксона для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Отличия параметров от исходного к последующим визитам были проанализированы одновыборочным t-критерием или ранговым критерием Уилкоксона. Число и процент пациентов, сообщивших о развитии НЯ, были представлены по группам лечения, и их сравнивали между двумя группами лечения с использованием точного критерия Фишера. Все статистические тесты были двусторонними с 5 % уровнем значимости. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Результаты

В исследование был включен 341 пациент: пациенты были рандомизированы в группу терапии алоглиптином ($n = 172$) или стандартной терапии ($n = 169$). В дальнейшем из анализа были исключены 19 пациентов, досрочно выбывшие из исследования и/или отказавшиеся от включения данных в ана-

лиз. Таким образом, в популяцию полного анализа были включены 161 пациент из группы терапии алоглиптином и 161 пациент — из группы стандартной терапии. Исходные демографические и клинические характеристики 322 участников исследования представлены в **табл. 1–4**. Большинство пациентов ранее проходили обучение принципам рационального питания и физической нагрузки, им была подобрана сопутствующая терапия. Пациентам проводился адекватный контроль уровня гликемии, показателей липидного спектра, артериального давления (АД).

Все включенные пациенты обеих групп соответствовали критериям для проведения анализа данных по ТКИМ. За период 104 недель в группе терапии алоглиптином отмечено значимое снижение по сравнению с исходными значениями среднего ТКИМ-ОСА, а также максимальной ТКИМ-ОСА справа и слева. Значимых изменений данных показателей в группе стандартной терапии отмечено не было (**табл. 2**). При использовании модели со смешанными эффектами для повторных измерений в группе терапии алоглиптином было отмечено предотвращение прогрессирования среднего ТКИМ-ОСА и максимальной ТКИМ-ОСА справа и слева по сравнению со стандартной терапией (т.е. первичных конечных точек исследования) (**табл. 2**). Сходные результаты были получены и на модели со смешанными эффектами при внесении поправки на пол и возраст (данные не представлены). Подобные результаты были получены на модели ANCOVA, в которую включали группу терапии, возраст, пол, исходное значение ТКИМ, уровень систолического АД, прием статинов.

Среднее изменение ИМТ к 104 неделе составило $0,3 \pm 1,9$ кг/м² в группе терапии алоглиптином по сравнению с $-0,3 \pm 1,7$ кг/м² в группе стандартной терапии ($p = 0,003$, **табл. 3**). В группе терапии алоглиптином была отмечена значимая положительная динамика (уровень в конце исследования — уровень исходно) HbA_{1c} ($-0,3 \pm$

$0,7$ %); в группе стандартной терапии сходных изменений не было ($-0,1 \pm 0,8$ %, $p = 0,004$; **табл. 3**). Влияние алоглиптина на уровень HbA_{1c} может быть недооценено, поскольку в группе стандартной терапии чаще назначались ингибиторы α -глюкозидазы и глиниды по сравнению с группой терапии алоглиптином (**табл. 2**). С одной стороны, на модели ANCOVA, в которую включена также динамика HbA_{1c} от исходного в дополнение к факторам в модели 1, было показано, что терапия алоглиптином предотвращает прогрессирование ТКИМ сонных артерий по сравнению со стандартной терапией (**табл. 1**). С другой стороны, уровень глюкозы крови натощак и уровень инсулина в плазме не отличались между двумя группами. Показатели АД и липидного обмена хорошо контролировались в обеих группах на протяжении всего исследования, но значимых отличий по другим факторам риска атеросклероза в конце исследования не было (**табл. 3**). Были выявлены небольшие отличия уровня VCAM-1, но каких-либо изменений других маркеров воспаления и повреждения эндотелия не было (**табл. 4**).

В ходе исследования у 37 пациентов были зарегистрированы НЯ и у 19 пациентов — серьезные НЯ. Значимых отличий по частоте возникновения НЯ и серьезных НЯ между группами алоглиптина и стандартной терапии не было. Наиболее частыми НЯ были гипогликемии, реже — НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (**табл. 3**). В целом развившиеся НЯ послужили причиной досрочного прекращения приема алоглиптина у 8 пациентов. Гипогликемии были зарегистрированы у 11 пациентов (у 5 пациентов из группы алоглиптина и у 6 пациентов из группы стандартной терапии). Ни одного эпизода тяжелой гипогликемии не было. Только у нескольких пациентов развились СС события ($n = 5$) или были диагностированы злокачественные опухоли ($n = 5$). Таким образом, значимых отличий по частоте сердечно-сосудистых событий между двумя группами не было.

Таблица 4. Влияние алоглиптина на маркеры функции почек, воспаления и повреждения эндотелия

	n	Терапия алоглиптином	n	Стандартная терапия	P между группами
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	161	78 ± 20	161	77 ± 18	0,59
Изменения по сравнению с исходными значениями					
26 неделя	156	-1 ± 10	160	1 ± 9	0,025
52 неделя	154	-1 ± 9	157	1 ± 11	0,18
78 неделя	152	-1 ± 10	157	0 ± 11	0,44
104 неделя	150	-1 ± 10	153	0 ± 10	0,27
Экскреция альбумина с мочой исходно (мг/г креатинина)	158	14,0 (7,8, 54,2)	160	15,8 (7,4, 46,5)	0,96
Динамика от исходного					
26 неделя	103	0,6 (-5,0, 8,6)	111	0,8 (-3,5, 18,5)	0,14
52 неделя	144	-0,3 (-9,2, 5,2)	141	0,7 (-4,4, 7,5)	0,067
78 неделя	128	-1,0 (-9,2, 5,1)	119	1,0 (-4,1, 13,8)	0,014
104 неделя	145	0,3 (-5,3, 8,8)	144	0,4 (-5,1, 14,0)	0,48
СРБ (нг/дл)	158	443 (209, 924)	161	545 (244, 868)	0,42
Динамика от исходного					
52 неделя	145	69 (-65, 245)	153	23 (-189, 280)	0,28
104 неделя	146	56 (-103, 250)	153	13 (-205, 200)	0,18
Уровень интерлейкина-6 исходно (нг/дл)	158	2,1 (1,4, 2,7)	160	2,2 (1,5, 2,9)	0,26
Динамика от исходного					
52 неделя	145	0,0 (-0,7, 0,6)	153	-0,3 (-0,9, 0,4) [§]	0,041
104 неделя	145	0,1 (-0,3, 0,7)*	147	0,0 (-0,6, 0,6)	0,12
ICAM-1 исходно (нг/мл)	158	230 (187, 286)	160	218 (185, 297)	0,35
Динамика от исходного					
52 неделя	145	-2 (-28, 31)	153	-6 (-26, 20)	0,62
104 неделя	144	-6 (-37, 22)*	147	-9 (-39, 10)	0,42
VCAM-1 исходно (нг/мл)	148	664 (551, 821)	160	718 (580, 879)	0,065
Динамика от исходного					
52 неделя	145	32 (-78, 101)	153	9 (-68, 89)	0,45
104 неделя	145	20 (-57, 90)*	147	-8 (-102, 81)	0,030

Данные представлены в виде среднего ± СО или медианы (интерквартильный размах). Исходно отличия между группами были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона. Отличия параметров от исходного к 52 и 104 неделям внутри группы были проанализированы однофакторным t-критерием или ранговым критерием Уилкоксона. Отличия параметров от исходного к 52 и 104 неделям внутри группы были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона. ICAM-1, фактор межклеточной адгезии 1; VCAM-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа. *P < 0,05; [§]p < 0,001.

Заключение

В проведенном исследовании было отмечено значимое уменьшение среднего значения ТКИМ-ОСА и макс-ТКИМ-ОСА справа и слева в группе терапии алоглиптином по сравнению с группой стандартной терапии. Интересен тот факт, что также было зарегистрировано значимое уменьшение среднего ТКИМ-ОСА и макс-ТКИМ-ОСА справа и слева в группе алоглиптина к окончанию периода лечения. Полученные результаты предполагают, что терапия алоглиптином предотвращает прогрессирование атеросклероза у пациентов с СД2 ССЗ в анамнезе.

В настоящем исследовании мы подтвердили, что алоглиптин оказывает устойчивое сахароснижающее действие: примерно на 0,3 % в течение двух лет; сходные результаты были получены в недавно проведенном рандомизированном клиническом исследовании с использованием алоглиптина [13] и других ингибиторов ДПП-4 [14,

15]. Сахароснижающее действие алоглиптина не слабое, учитывая, что у большинства пациентов исходно были достаточно хорошие показатели гликемии. Достигнутое снижение гликированного гемоглобина, по-видимому, обусловлено уменьшением колебаний гликемии в течение дня [25], что не оценивалось в данном исследовании, поскольку на фоне терапии алоглиптином было достигнуто лишь незначительное снижение уровня глюкозы в крови натощак. Важно отметить, что улучшение гликемического контроля было достигнуто без увеличения риска гипогликемий.

Тем не менее разница в HbA_{1c} между этими двумя группами, вероятно, не связана непосредственно с уменьшением ТКИМ сонных артерий, так как была отмечена только слабая связь между изменениями HbA_{1c} и среднего ТКИМ-ОАС и макс-ТКИМ-ОСА справа и не выявлено связи с изменениями макс-ТКИМ-ОСА слева (среднее

ТКИМ-ОСА: r = -0,18, p < 0,05; макс-ТКИМ-ОСА справа: r = -0,18, p < 0,05; макс-ТКИМ-ОСА слева: r = -0,12, p = NS) в группе терапии алоглиптином. Кроме того, на фоне терапии алоглиптином по сравнению со стандартной терапией было отмечено замедление прогрессирования ТКИМ сонных артерий, даже после поправки на изменение уровня HbA_{1c} от исходного (табл. 1). Кроме того, значимые отличия среднего ТКИМ-ОАС и макс-ТКИМ-ОСА справа сохранялись при проведении попарного *post hoc* анализа (n = 103, причем каждая группа) для динамики уровня HbA_{1c} от исходного (данные не представлены). Полученные результаты свидетельствуют о том, выявленное уменьшение ТКИМ не может быть обусловлено только сахароснижающим действием алоглиптина.

По результатам исследований на людях, краткосрочное применение ингибиторов ДПП-4 приводило к снижению уровней различ-

ных маркеров хронического воспаления и повреждения эндотелия [26, 27]. Напротив, в настоящем исследовании на фоне более длительного применения алоглиптина не было отмечено положительной динамики этих маркеров. Точная причина столь противоречивых результатов не ясна, мы предлагаем следующее: во-первых, как транзиторные, так и хронические не атеросклеротические заболевания могли по случайному совпадению повлиять на провоспалительное состояние.

Во-вторых, на уровень этих маркеров могли повлиять дополнительные препараты, назначаемые на относительно короткий период. В данном исследовании в группе стандартной терапии чаще по сравнению с группой алоглиптина назначали ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды (табл. 2), а также статины и блокаторы кальциевых каналов (табл. 4). В одном из ранее проведенных исследований было показано, что трехнедельный период терапии ингибиторами α -глюкозидаз приводил к снижению уровня воспалительных маркеров и маркеров клеточной адгезии маркеров у пациентов с СД2 [28]. Кроме того, кратковременное лечение статинами также положительно влияет на воспаление [29]. Кроме того, в группе стандартной терапии было отмечено значимое снижение ИМТ. Таким образом, сочетание этих факторов могло привести к положительной динамике изучаемых маркеров в группе стандартной терапии и, возможно, нивелировать разницу между двумя группами лечения. Кроме того, в данном исследовании авторы оценивали только несколько воспалительных цитокинов, включая СРБ, синтезируемый преимущественно гепатоцитами. Таким образом, определение уровня других цитокинов, в том числе ФНО- α , вероятно, необходимо при проведении дальнейших исследований. Кроме того, Balestrieri с соавт. [30] использовали метод иммуногистохимии для определения уровней экспрессии различных воспалительных цитокинов и маркеров окислительного стресса в

образцах тканей, полученных с помощью эндартерэктомии сонных артерий. Согласно полученным авторами результатам, уровни экспрессии этих маркеров были ниже в атеросклеротических бляшках у пациентов, получавших терапию инкретинами, по сравнению данными у пациентов, не получавших инкретины, хотя одни и те же методы лечения не оказывали влияния на сывороточные уровни воспалительных цитокинов в обеих группах [30]. Таким образом, оценка локального воспаления и окислительного стресса в сосудистой стенке, вероятно, целесообразна при изучении «не глюкозозависимых» антиатеросклеротических эффектов ингибиторов ДПП-4.

По результатам данного исследования показано, что терапия алоглиптином к 52 неделе привела к уменьшению ТКИМ сонных артерий. Сходное быстрое уменьшение (в течение 24 недель) среднего ТКИМ сонных артерий было отмечено у пациентов с СД2, получавших пиоглитазон [31, 32]. Однако в других исследованиях не были получены подобные результаты [33]. Существуют данные о непосредственном влиянии пиоглитазона на атеросклероз [34], и в ряде работ было отмечено также прямое влияние ингибиторов ДПП-4 на атеросклероз. Недавно в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что еще один ингибитор ДПП-4 подавляет ДПП-4-индуцированную пролиферацию гладкомышечных клеток и макрофагальное воспаление [11]. Кроме того, Nagashima с соавт. [35] показали, что ГПП-1 подавлял образование пенистых клеток из макрофагов мыши. Потенциально эти механизмы могут способствовать подавлению атеросклероза. Тем не менее точный механизм, с помощью которого ингибиторы ДПП-4 приводят к уменьшению ТКИМ сонных артерий, в настоящее время остается неизвестным. Ингибиторы ДПП-4 блокируют расщепление и инактивацию стромального клеточного фактора-1, который, как известно, модулирует мобилизацию эндотелиальных клеток-пред-

шественников из костного мозга. В исследовании с участием пациентов с СД2 было показано, что ингибиторы ДПП-4 увеличивали количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников с последующим повышением стромального клеточного фактора-1 [36]. Эти эффекты ингибиторов ДПП-4 могут способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза. Необходимы дальнейшие исследования для изучения данного вопроса.

В данном исследовании замедление прогрессирования ТКИМ было отмечено и в группе стандартной терапии (0,005 мм). Как правило, скорость прогрессирования ТКИМ сонных артерий высока у нелеченых пациентов с СД2 [24]. Вместе с тем в ряде исследований было продемонстрировано, что прогрессирование ТКИМ сонных артерий можно предотвратить у пациентов с СД2, даже в контрольной группе/группе плацебо интервенционных исследований [24], хотя эти сообщения не всегда были последовательными [24, 37]. Точная причина различий между этими исследованиями неясна, но, возможно, некоторые факторы, такие как различия в состоянии пациентов с СД2 (например, отличия уровней HbA_{1c} , сахароснижающей терапии), контроль нескольких факторов риска ССЗ (например, атеросклероза), наличие осложнений (например, нефропатии), длительность наблюдения и раса, могут повлиять на прогрессирование ТКИМ сонных артерий. В этом исследовании уровни АД и общего холестерина были значимо ниже через 52 недели по сравнению с исходными значениями в группе стандартной терапии. Эти изменения, вероятно, обусловлены действием статинов и блокаторов кальциевых каналов и, возможно, объясняют низкую скорость прогрессирования ТКИМ сонных артерий. Вполне возможно, что этот эффект на прогрессирование ТКИМ сонных артерий была ослаблен во второй половине исследования менее тщательным контролем АД.

В трех последних рандомизированных клинических исследова-

ниях было показано, что ингибиторы ДПП-4 ни уменьшают, ни увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо [13–15]. В эти исследования были включены пациенты с СД2 с ССЗ в анамнезе или с высоким риском развития ССЗ. Для сравнения, в данное исследование были включены пациенты с СД2 без ССЗ исходно и не получающие инсулин. Поэтому не удивительно, учитывая раннюю стадию заболевания, что у пациентов был исходно более низкий уровень HbA_{1c} и более низкая распространенность артериальной гипертензии и дислипидемии и, соответственно, более редкое назначение сопутствующей терапии по сравнению с пациентами в данных работах. В данном клиническом испытании были использованы суррогатные конечные точки. Мы показали эффективность и преимущества алоглиптина на ранних стадиях заболевания в предотвращении прогрессирования ТКИМ.

В нескольких недавно проведенных исследованиях также было высказано предположение о возможном положительном влиянии ингибиторов ДПП-4 на прогрессирование ТКИМ сонных артерий [38, 39]. По данным субанализа группы пациентов с СД2, краткосрочная терапия ситаглиптином и видаглиптином замедляла прогрессирование ТКИМ, чего не было в контрольной группе [38]. Еще в одном исследовании на небольшой группе пациентов было показано, что терапия ситаглиптином замедляет прогрессирование ТКИМ по сравнению с контрольной группой у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушенной толерантностью к глюкозе или СД2 легкого течения [39]. Следует отметить, что данное исследование отличается от предыдущих исследований по дизайну, размеру выборки, длительности периода наблюдения и клиническим характеристикам пациентов. Это первое исследование PROBE, в котором изучали отдаленные эффекты терапии алоглиптином на прогрессирование ТКИМ сонных

артерий у небольшого числа пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе.

У данного исследования есть определенные ограничения. Во-первых, был использован дизайн PROBE, что могло привести к систематической погрешности при оценке результатов. Основанием для открытого дизайна были практические ограничения, включая стоимость и тот факт, что данное исследование было инициировано исследователем. Для устранения возможной систематической ошибки все результаты оценивались экспертом: результаты были ослеплены для эксперта по клиническим характеристикам пациентов и виду терапии; исследование проводилось путем автоматизированного программного обеспечения цифрового обнаружения края.

Во-вторых, мы использовали суррогатные маркеры в качестве первичной конечной точки, и в исследовании не было достаточной мощности для выявления различий в частоте возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, прогрессирование или регресс атеросклероза сонных артерий остается спорным суррогатным маркером СС эффектов [19, 40].

В-третьих, возможно, были ошибки измерения ТКИМ из-за различий между исследователями, что не оценивали в данном исследовании. Тем не менее этот параметр измерялся одним экспертом УЗИ в каждом конкретном учреждении на протяжении всех визитов согласно протоколу исследования. Кроме того, мы не нашли значительную гетерогенность изменений ТКИМ среди учреждений (данные не показаны).

В-четвертых, множественное определение первичных и вторичных конечных точек увеличивает вероятность ложноположительных результатов, и, таким образом, наши результаты следует интерпретировать с осторожностью.

И наконец, вполне вероятно, что другие еще неизвестные факторы могут объяснить разницу в изменении ТКИМ между двумя группами лечения.

Терапия алоглиптином по сравнению со стандартной терапией замедляет прогрессирование ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД2 без установленных ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо проведение крупномасштабного проспективного исследования для изучения возможности использования ингибиторов ДПП-4 для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2.

Литература

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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 // *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern Med* 2007; 147: 386–399.
- Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 262–269.
- Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. 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.
- Goto H, Nomiya T, Mita T, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury // *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405: 79–84.
- Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model // *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 353–360.
- Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration // *Br J Pharmacol* 2014; 171: 723–734.
- Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluorositagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in

- apolipoprotein E-deficient mice // J Am Coll Cardiol 2012; 59: 265–276.
11. Ervinna N, Mita T, Yasunari E, et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice // Endocrinology 2013; 154: 1260–1270.
 12. Shah Z, Kampfrath T, Deuliis JA, et al. Longterm dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis // Circulation 2011; 124: 2338–2349.
 13. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med 2013; 369: 1327–1335.
 14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med 2013; 369: 1317–1326.
 15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N Engl J Med 2015; 373: 232–242.
 16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N Engl J Med 2008; 359: 1577–1589.
 17. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease // Diabetes Care 2000; 23: 1310–1315.
 18. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care 2012; 35: 178–180.
 19. Okayama KI, Mita T, Gosho M, et al. Carotid intima-media thickness progression predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes // Diabetes Res Clin Pract 2013; 101: 286–292.
 20. Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al.; Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis Trial. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial for the prevention of diabetic atherosclerosis using a DPP-4 inhibitor: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) // J Atheroscler Thromb 2013; 20: 893–902.
 21. The Japan Diabetes Society. Treatment Guide for Diabetes [in Japanese]. Editorial Committee Members for the Treatment Guide for Diabetes, Ed. Tokyo, Japan, Bunkodo Co., Ltd., 2014.
 22. Yanase T, Nasu S, Mukuta Y, et al. Evaluation of a new carotid intima-media thickness measurement by B-mode ultrasonography using an innovative measurement software, intimascope // Am J Hypertens 2006; 19: 1206–1212.
 23. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al.; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan // Am J Kidney Dis 2009; 53: 982–992.
 24. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus // Stroke 2006; 37: 2420–2427.
 25. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition // Diabetes Care 2012; 35: 2076–2082.
 26. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes // Metabolism 2014; 63: 1141–1148.
 27. Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients // Metabolism 2013; 62: 347–351.
 28. Satoh N, Shimatsu A, Yamada K, et al. An alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, reduces oxidative stress markers and soluble intercellular adhesion molecule 1 in obese type 2 diabetic patients // Metabolism 2006; 55: 786–793.
 29. Gensini GF, Gori AM, Dilaghi B, et al.; Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration Investigators. Effect of atorvastatin on circulating hsCRP concentrations: a sub-study of the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study // Int J Cardiol 2010; 142: 257–264.
 30. Balestrieri ML, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment // Diabetes 2015; 64: 1395–1406.
 31. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study // Circulation 2005; 111: 2525–2531.
 32. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes // J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3452–3456.
 33. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // JAMA 2006; 296: 2572–2581.
 34. Wang N, Yin R, Liu Y, Mao G, Xi F. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in atherosclerosis: an update // Circ J 2011; 75: 528–535.
 35. Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice // Diabetologia 2011; 54: 2649–2659.
 36. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha // Diabetes Care 2010; 33: 1607–1609.
 37. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial // J Am Coll Cardiol 2008; 52: 2198–2205.
 38. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors // Atherosclerosis 2013; 227: 349–354.
 39. Ishikawa S, Shimano M, Watarai M, et al. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus // Am J Cardiol 2014; 114: 384–388.
 40. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data // Lancet 2012; 379: 2053–2062.