

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

© Е.В. Покровская*, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Одной из важнейших функций эндотелия является поддержание гомеостаза организма человека. На сегодняшний день сформулирована концепция, согласно которой, эндотелиальная дисфункция является центральным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие сахарного диабета (СД) значительно увеличивает риски ССЗ. Часто СД 2 типа (СД2) наблюдается при избыточной массе тела, однако существует популяция лиц с ожирением, у которых в течение длительного времени не развивается СД2.

ЦЕЛЬ. Сравнить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц с ожирением (без СД2 и с СД2), а также оценить влияние приема антидиабетических кардиопротективных препаратов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 (иНГЛТ-2)) на данные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное исследование были включены 2 группы пациентов с ожирением, одна из которых не имела нарушений углеводного обмена, вторая страдала СД2. Оценивались маркеры эндотелиальной дисфункции: фактор фон Виллебранда, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, растворимый Е-селектин (sE-selectin), растворимая молекула межклеточной адгезии-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Получено значимое повышение уровня sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (46,65 [36,23; 66,66] vs 33,05 [22,1; 53,31] нг/мл). Различий по уровням маркеров эндотелиальной дисфункции в подгруппах пациентов с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина $\leq 8\%$ и $> 8\%$ обнаружено не было. Также не отмечено влияние назначения кардиопротективных препаратов (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) на исследуемые показатели функции эндотелия у лиц с СД2, по результатам значимых корреляций маркеров эндотелиальной дисфункции не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы предполагаем, что повышение уровня sE-selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелиальная дисфункция; сахарный диабет 2 типа; ожирение; метаболически здоровое ожирение; фактор фон Виллебранда (VWF); сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A); растворимый Е-селектин (sE-selectin); растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM1).

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS OR NORMOGLYCEMIA: ASSESSMENT OF SPECIFIC MARKERS

© Elena V. Pokrovskaya*, Ekaterina A. Shestakova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: One of the function of the endothelium is the maintenance of body's homeostasis. Endothelial dysfunction is known to be profoundly implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). The presence of diabetes mellitus significantly increases the risks of CVD. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is often observed in obesity, however, there is a population of people with obesity, who do not develop T2DM for a long time.

AIM: To compare the level of markers of endothelial dysfunction in two groups of individuals (without T2DM and with T2DM), as well as to evaluate the impact of cardioprotective medication (GPP-1 and SGLT-2) on these markers.

MATERIALS AND METHODS: We recruited 2 groups of patients with obesity into this study: the 1st group with no carbohydrate metabolism disorders, the 2nd with T2DM. Several markers of endothelial dysfunction were evaluated: human von Willebrand factor (VWF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), soluble form E-selectin (sE-selectin), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM1).

RESULTS: A significant increase in sE-Selectin was seen in the group of patients with obesity and T2DM compared with those without carbohydrate metabolism disorders (46.65 [36.23; 66.66] vs 33.05 [22.1; 53.31] ng/ml). There were no differences in the level of markers of endothelial dysfunction in the subgroups of patients with T2DM with HbA1c $< 8\%$ and $> 8\%$. There was also no effect of cardioprotective drugs (SGLT-2 and / or GPP-1) on any of endothelial dysfunction markers in individuals with T2DM.

CONCLUSION: We suggest that an increase in sE-selectin may be an early marker of endothelial dysfunction in obese individuals and T2DM.

KEYWORDS: endothelial dysfunction; type 2 diabetes mellitus; obesity; metabolically healthy obesity; human von Willebrand factor (VWF); vascular endothelial growth factor A (VEGF-A); soluble form E-selectin (sE-selectin); soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM1)

ОБОСНОВАНИЕ

За последние 50 лет во всем мире произошло значительное увеличение распространенности ожирения, которое является основным фактором риска развития ряда неинфекционных заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД2). Патогенез СД2 и ожирения сходен, они имеют общие пути развития инсулинорезистентности, окислительного стресса, а также протромботических и провоспалительных паттернов [1, 2]. Оба состояния тесно связаны с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза, которые являются основной причиной высокого риска ранней смерти у этих пациентов [3, 4]. В то же время данные клинических исследований показали, что у части пациентов (10–30%) даже длительное наличие ожирения, в том числе морбидного, не сопровождается развитием СД2, что привело к концепции метаболически здорового ожирения (МЗО). Согласно данной концепции, группа людей с МЗО не имеет явных кардиометаболических нарушений [5, 6]. Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья у людей с МЗО, неизвестны. Выраженность эндотелиальной дисфункции может являться дифференцирующим фактором между состояниями МЗО и ожирением с СД2 [7–9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлись сравнение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц (без СД2 и с СД2), а также оценка влияния приема антидиабетических кардиопротективных препаратов (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 типа (арГПП-1)) на данные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. 01.08.2022–30.10.2023 гг.

Изучаемые группы (одна или несколько)

Изучались 2 группы больных:

1. С ожирением и СД2.
2. С ожирением без СД2 и других нарушений углеводного обмена.

Группа «1»

Критерии включения.

1. ИМТ ≥ 30 кг/м².
2. Наличие диагноза СД2.
3. Возраст ≥ 35 лет.
4. Подписанное информированное согласие.

Группа «2»

Критерии включения.

1. ИМТ ≥ 30 кг/м².
2. Отсутствие нарушений углеводного обмена.
3. Возраст ≥ 35 лет.
4. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения.

1. СД 1 типа.
2. Уровень гемоглобина менее 70 г/л.

3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м².
4. Острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.
5. Онкологические заболевания.
6. Беременность или период лактации.
7. Отсутствие возможности у пациента осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

Дизайн исследования

Одномоментное когортное одноцентровое исследование.

Методы

Все пациенты были зарегистрированы в электронной базе данных учреждения и имели амбулаторную или стационарную карту, а также подписали добровольное информированное согласие на взятие образцов крови.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Общеклиническое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²).

Лабораторное обследование включало следующее.

1. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Определение HbA_{1c} проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии HPLC (High performance liquid chromatography) на анализаторе BioRad (D-10) с использованием стандартных наборов BioRadD-10.
2. Биохимический анализ крови — липидный спектр (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), глюкоза плазмы — выполнен на аппарате ARCHITECT 8000 с использованием коммерческих наборов фирмы Abbott.
3. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции проводилось в сыворотке крови с использованием ручных наборов ИФА SIGMA (США): VWF (Human von Willebrand Factor, фактор фон Виллебранда), чувствительность 0,4 нг/мл; VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), чувствительность 10 пг/мл; sE-Selectin (Soluble form E-Selectin, растворимый E-селектин), чувствительность 30 пг/мл; sICAM1 (Soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая молекула межклеточной адгезии-1), чувствительность 150 пг/мл.

Дополнительный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции среди лиц с СД2

В рамках исследования пациенты с СД2 были разделены на подгруппы:

- с уровнем HbA_{1c} $\leq 8\%$ и $>8\%$;
- получающие кардиопротективную терапию (препараты из групп иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) и любые другие антидиабетические препараты.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.3. Распределения количественных

Таблица 1. Сравнительная оценка основных общеклинических и биохимических показателей крови в двух группах пациентов

Показатель	СД2	Без СД	p
ИМТ, кг/м ²	39,65 [35,8; 43,6]	37,4 [34,3; 44,1]	0,319
Пол (муж/жен)	11/19	9/21	0,150 (χ^2)
Возраст, годы	53,5 [46,0; 59,0]	46 [36; 56]	0,164
HbA _{1c} , %	8,8 [7,2; 10,8]	5,7 [5,2; 5,8]	0,000
Хс общий, ммоль/л	5,26 [3,78; 5,83]	4,99 [4,58; 6,09]	0,706
ТГ, ммоль/л	2,08 [1,55; 2,74]	1,58 [1,04; 2,11]	0,023
ЛПНП, ммоль/л	3,26 [2,32; 4,10]	3,22 [2,70; 4,10]	0,918

Примечание. Данные количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественных — в виде абсолютных частот. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни; сравнение качественных признаков выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Полу жирным выделены статистически значимые значения $p < 0,05$.

признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. U-критерий Манна–Уитни был применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) частот. Сравнение качественных переменных в независимых выборках выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 13 от 13 июля 2022 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 2 группы пациентов с ожирением — контрольная группа без СД и лица с СД2 (n=30 в обеих группах). Сравнительные данные по антропометрическому и лабораторному обследованию приведены в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по ИМТ и возрасту. Группы закономерно отличались по уровню HbA_{1c}, а также по уровню триглицеридов, который был выше у лиц с СД2.

У пациентов также проводилась оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (табл. 2). Между контрольной группой и лицами с СД2 получены различия в уровне sE-Selectin, который был значимо выше в группе пациентов с СД2. По остальным показателям значимых различий не выявлено (табл. 2).

Дополнительный анализ

С целью оценки влияния гликемического контроля на параметры состояния эндотелия мы провели сравнительную оценку маркеров эндотелиальной дисфункции внутри группы пациентов с ожирением и СД2. Из нашей выборки сформирована подгруппа, включающая 16 человек с относительно удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} ≤ 8%), и подгруппа, включающая 13 человек с декомпенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} > 8%). По результатам сравнения значимых различий всех четырех маркеров эндотелиальной дисфункции между двумя подгруппами обнаружено не было.

Также мы оценили маркеры эндотелиальной дисфункции в подгруппе пациентов, получающих кардиопротективные антидиабетические препараты. К данным препаратам относятся иНГЛТ-2 и арГПП-1. Для оценки влияния данных препаратов на маркеры эндотелиальной дисфункции группа лиц с СД2 была разделена на 2 подгруппы: 1 — лица, принимающие иНГЛТ-2 и/или арГПП-1, 2 — лица, принимающие любую сахароснижающую терапию, кроме иНГЛТ-2 и арГПП-1. Во второй подгруппе пациенты принимали различные комбинации бигуанидов, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, инсулинотерапию. По результатам сравнения двух подгрупп значимых различий в уровне маркеров эндотелиальной дисфункции не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция представляет собой ранний маркер метаболических заболеваний. Нарушение способности эндотелия продуцировать и высвобождать вазоактивные медиаторы считается начальным

Таблица 2. Сравнительная характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах пациентов

Показатель	СД2	Без СД	p
sE-Selectin, нг/мл	46,65 [36,23; 66,66]	33,05 [22,1; 53,31]	0,019
sICAM-1, пг/мл	127,99 [103,40; 147,60]	122,65 [107,19; 140,32]	0,752
VEGF-A, пг/мл	34,01 [22,36; 64,32]	25,53 [10,22; 64,02]	0,331
VWF, нг/мл	12760 [8144; 20576]	8840 [5856; 15032]	0,057

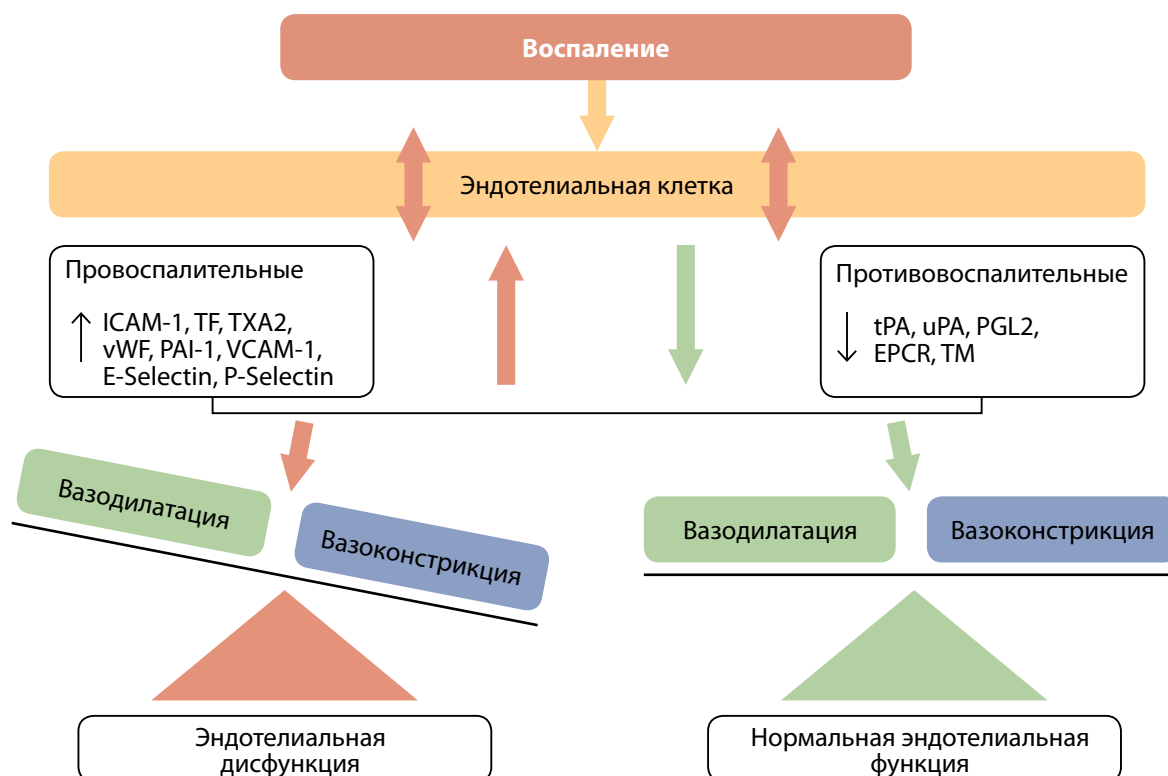


Рисунок 1. Механизмы дисфункции эндотелиальных клеток, связанные с воспалением (адаптировано из [12]).

признаком нарушения сосудистой активности при СД и способствует ускоренному прогрессированию атеросклеротических поражений [10].

При СД2 инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия вызывают дисбаланс экспрессии/активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), уменьшая количество субстратов/кофакторов eNOS и/или ускоряя превращение оксида азота (NO) в активные формы кислорода. Последствия заключаются в снижении сосудистой релаксации, повышенной экспрессии молекул адгезии, таких как VCAM-1 и E-Selectin, и более сильной предрасположенности к проатерогенным и воспалительным явлениям [11].

Механизмы дисфункции эндотелиальных клеток, связанные с воспалением, представлены на рис. 1.

Существует большое количество маркеров эндотелиальной дисфункции, изучение которых проводится более 20 лет. В когортном исследовании MONICA/KORA с целью прогнозирования возникновения СД2 и коронарных событий предложен набор 13 биомаркеров, связанных с воспалением, который состоит из белка острой фазы (CRP), цитокинов (IL-6, IL-18, TGF- β 1, MIF), хемокинов (MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5), адипокинов (адипонектин, лептин) и растворимых молекул адгезии (sE-Selectin, sICAM-1) [13]. Помимо вышеописанной панели биомаркеров в развитии эндотелиальной дисфункции участвуют: растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM), растворимый Р-селектин (sP-с Selectin), асимметричный диметиларгинин (ADMA), окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), VWF и С-реактивный белок (CRP), эндотелин 1 (ET-1), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины (IL-1-6) [14].

В литературе отмечается, что эндотелиальная дисфункция наблюдается не только у лиц с развившимся

СД2, но и у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена [12, 15]. Однако сравнение выраженности продукции маркеров эндотелиальной дисфункции между двумя группами лиц с равной выраженностью ожирения, но разным статусом нарушений углеводного обмена не проводилось.

В нашем исследовании в обеих группах проводилась сравнительная оценка основных метаболических показателей (углеводный обмен, липидный спектр сыворотки крови), а также ряда маркеров эндотелиальной дисфункции (sE-Selectin, sICAM-1, VEGF-A, VWF).

ICAM-1

Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) является членом суперсемейства иммуноглобулинов (Ig) и имеет решающее значение для остановки миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в ткани. ICAM-1 конститутивно присутствует на эндотелиальных клетках, но его экспрессия увеличивается под действием провоспалительных цитокинов. Растворимая форма (sICAM-1) была измерена в различных жидкостях организма, при этом повышенные уровни наблюдались у пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью, заболеванием коронарных артерий и трансплантационной васкулопатией [16]. sE-Selectin и sICAM-1 часто используются в качестве биомаркеров системной активации эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также при СД2. Сывороточные уровни sVCAM-1, sICAM-1 и sE-Selectin были выше у пациентов с СД2, чем в контрольной группе здоровых пациентов; уровни sVCAM-1 в сыворотке были выше у пациентов с СД2 и СС3 по сравнению с пациентами с СД2 без СС3. У больных СД2 с СС3 наблюдались значимые положительные ассоциации между уровнями sVCAM-1, sICAM-1 и sE-Selectin [17–19].

VEGF-A

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A или VEGF) представляет собой высококонсервативный секретируемый сигнальный белок, наиболее известный своей ролью в ангиогенезе [20]. VEGF является членом семейства белков, включающего VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный фактор роста (PlGF). Хотя существует несколько родственных генов, основное внимание сосредоточено на VEGF-A из-за его ключевой роли в регуляции ангиогенеза. Опосредованные VEGF патогенные эффекты в первую очередь связаны с его влиянием на проницаемость сосудов и неоваскуляризацию [21]. Взаимодействие между VEGF и его рецептором активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора, и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости [22]. VEGF является ключевым фактором в поддержании нормальной функции эндотелия в физиологических условиях; однако высокие концентрации VEGF вызывают аномальный ангиогенез [23]. Гипергликемия при СД2 способствует избыточному образованию VEGF в сыворотке, таким образом, существует прямая связь между увеличением VEGF и уровнем HbA_{1c}, что было показано в ряде исследований [24–27]. Клинические исследования у пациентов с СД установили ключевую роль VEGF в возникновении и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР): индуцированное диабетом повышение уровня VEGF считается биомаркером тяжести ДР. Это привело к разработке специфических антител против VEGF (анти-VEGF) для успешного интравитреального лечения пролиферативной ретинопатии и диабетического макулярного отека [28, 29].

Фактор фон Виллебранда (VWF)

Фактор фон Виллебранда (VWF) — мультимерный гликопротеин, который необходим для тромбоцитарнозависимого первичного гемостаза. Высокомолекулярные мультимеры VWF циркулируют и связываются с коллагеном и тромбоцитами, помогая образовывать тромбы при особом взаимодействии с субэндотелиальными рецепторами, вызывая первичный гемостаз [30, 31]. Дефицит VWF вызывает нарушение свертываемости крови, называемое болезнью фон Виллебранда, а повышение его концентрации в сыворотке крови связывают с заболеваниями, характеризующимися повышенным тромбообразованием (ССЗ, СД2) [32]. Предположено, что комплексный механизм, включающий прогрессирующее повреждение клеток эндотелия сосудов и хроническую гипергликемию на фоне повышения функции фактора VWF, способствует прогрессированию ССЗ при СД2. Предлагалось использование VWF в качестве гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции для уточнения оценки сердечно-сосудистого риска и ожидаемой пользы от антитромботических средств [33, 34].

E-Selectin

Селектины представляют собой ключевое семейство молекул клеточной адгезии, которое включает се-

лектины С-типа, P-Selectin, хранящийся в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, L-Selectin, представленный в лейкоцитах, и E-Selectin, экспрессируемый в эндотелии. E-Selectin, L-Selectin и P-Selectin также существуют в растворимых формах и могут быть измерены в крови для характеристики состояния эндотелия и тромбоцитов [35]. E-Selectin представляет собой рецептор адгезии, участвующий в замедлении свертывания лейкоцитов, его экспрессия ограничена эндотелиальными клетками. В нестимулированных эндотелиальных клетках E-Selectin не обнаруживается. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия E-Selectin быстро увеличивается и достигает максимального уровня примерно через 4–6 ч после воздействия воспалительных стимулов (например, ИЛ-1β, ФНО-α) с последующим быстрым снижением за счет расщепления и выделения E-Selectin. Отщепление эктодомена E-Selectin снижает плотность молекул адгезии на мембране и, как следствие, приводит к снижению адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке [36].

Полученное в нашем исследовании повышение уровня sE-Selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2, однако для проверки данной гипотезы требуется большая выборка пациентов. Ранее было показано, что уровни изучаемых нами маркеров были повышены в группе пациентов с СД2 по сравнению с контрольной выборкой здоровых пациентов, однако сравнение с группой пациентов с ожирением не проводилось. Известно, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития ССЗ [37], и, как было указано ранее, концентрация sE-Selectin увеличивается у пациентов с ССЗ [18], что может быть объяснением значимого повышения sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 относительно группы пациентов с ожирением без СД2. С другой стороны, можно предположить, что sE-Selectin может быть использован как маркер — предиктор развития СД2 у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена, так как, по данным метаанализа [38], повышенные уровни циркулирующих ICAM-1 и E-Selectin приводят к повышенному риску развития СД2.

Существуют данные об увеличении уровня sE-Selectin при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена [39, 40].

В нашем исследовании мы не получили значимых корреляций по всем исследуемым маркерам эндотелиальной дисфункции в зависимости от компенсации углеводного обмена. Дополнительно нами была проведена оценка эндотелиальных маркеров в подгруппе пациентов, принимающих препараты иНГЛТ-2 и/или арГПП-1. Известно, что многие представители групп иНГЛТ-2 и арГПП-1 способны улучшать сердечно-сосудистый прогноз за счет снижения смертности, а также частоты развития инфаркта миокарда и инсульта. В литературе имеются данные об улучшении эндотелиальной дисфункции при приеме кардиопротективных препаратов [41–43], однако в нашем исследовании значимых различий между группами пациентов, принимающих и не принимающих данные препараты, обнаружено не было, что могло быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашего исследования была сравнительная оценка маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц с ожирением (без СД2 и с СД2), а также влияния приема кардиопротективных препаратов (арГПП-1 и иНГЛТ-2) на данные маркеры. Получено значимое повышение уровня sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Различий по уровню маркеров эндотелиальной дисфункции в подгруппах пациентов с СД2 и $HbA_{1c} \leq 8\%$ и $>8\%$ обнаружено не было. Также не отмечено влияния назначения антидиабетических кардиопротективных препаратов (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) на исследуемые показатели функции эндотелия у лиц с СД2. Мы предполагаем, что повышение уровня sE-Selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2, однако результаты требуют проверки на большей выборке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00361, <https://rscf.ru/project/19-15-00361/>.

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

Участие авторов. Покровская Е.В. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Шестакова Е.А. — концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:147-154. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies — EASO can lead the way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-492. doi: <https://doi.org/10.1159/000480525>
- Ma CX, Ma XN, Guan CH, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):74. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
- La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in obesity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8178. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21218178>
- Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
- Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет — всегда ли вместе? // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — №10. — С. 1131-1135. [Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IS. Obesity and diabetes — are they always together? *Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1131-1135. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201880>
- Liu M, Wang P, Xie P, et al. Expression of ICAM-1 and E-selectin in different metabolic obesity phenotypes: discrepancy for endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(11):2379-2389. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02094-4>
- Mulhem A, Moulla Y, Klötting N, et al. Circulating cell adhesion molecules in metabolically healthy obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(2):331-336. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00667-4>
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978-3989. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
- Coco C, Sgarra L, Potenza MA, et al. Can epigenetics of endothelial dysfunction represent the key to precision medicine in type 2 diabetes mellitus? *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2949. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20122949>
- Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1931-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2002-0074>
- Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
- Herder C, Baumert J, Zierer A, et al. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *PLoS One*. 2011;6(6):e19852. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019852>
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Virdis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(4):32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
- Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep*. 2009;61(1):22-32. doi: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70004-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70004-0)
- Khoshbin M, Ahmadi SAY, Cheraghi M, et al. Association of E-Selectin gene polymorphisms and serum E-Selectin level with risk of coronary artery disease in lur population of Iran. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):387-392. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1828481>
- Zhang W-J, Cheng J-H, Nie Z-C, et al. Association of E-selectin gene +A561C polymorphism with type 2 diabetes in chinese population. *Clin Lab*. 2022;68(08/2022):32. doi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211045>
- Hegazy GA, Awan Z, Hashem E, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications. *J Int Med Res*. 2020;48(4):030006051989385. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519893858>
- Wisznjak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
- Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-1264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Guo S, Colbert LS, Fuller M, Zhang Y, Gonzalez-Perez RR. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):108-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.04.004>
- Laakkonen JP, Lähdevuo J, Jauhiainen S, et al. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol*. 2019;112(4):91-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.005>
- Sun X, Zhang H, Liu J, Wang G. Serum vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2019;47(11):5584-5592. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519872033>
- Saukkonen T, Mutt SJ, Jokelainen J, et al. Adipokines and inflammatory markers in elderly subjects with high risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):12816. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31144-8>
- Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, et al. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy [published correction appears in *Horm Metab Res*. 2016;48(9):620]. *Horm Metab Res*. 2016;48(8):529-534. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-106295>

27. Hetland ML, Christensen IJ, Lottenburger T, et al. Circulating VEGF as a biological marker in patients with rheumatoid arthritis? Preanalytical and biological variability in healthy persons and in patients. *Dis Markers*. 2008;24(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/707864>
28. Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(4):91-101. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816400>
29. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2020;15(2):199-210. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>
30. Schnepfenheim R. The pathophysiology of von Willebrand disease: therapeutic implications. *Thromb Res*. 2011;128(5):S3-S7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70002-6)
31. Alsharidah AS. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Res*. 2022;57(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.5045/br.2022.2021204>
32. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1186-1193. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x>
33. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
34. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
35. Zinellu A, Mangoni AA. Systematic review and meta-analysis of the effect of statins on circulating E-selectin, L-selectin, and P-selectin. *Biomedicine*. 2021;9(11):1707. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111707>
36. Milstone DS, O'Donnell PE, Stavakis G, et al. E-selectin expression and stimulation by inflammatory mediators are developmentally regulated during embryogenesis. *Lab Invest*. 2000;80(6):943-954. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780097>
37. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(18):1849-1857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046>
38. Qiu S, Cai X, Liu J, et al. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;(287):147-154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908>
39. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1998;21(6):1008-1013. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.6.1008>
40. Palella E, Cimino R, Pullano SA, et al. Laboratory parameters of hemostasis, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetes mellitus: Correlation with glycemic control. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):300. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010300>
41. Yue W, Li Y, Ou D, Yang Q. The GLP-1 receptor agonist liraglutide protects against oxidized LDL-induced endothelial inflammation and dysfunction via KLF2. *IUBMB Life*. 2019;71(9):1347-1354. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2046>
42. Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2050-2068. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.59965>
43. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 inhibitors on vascular endothelial function and arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):147-154. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.826604>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Покровская Елена Владиславовна**, н.с. [Elena V. Pokrovskaya, research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; eLibrary SPIN: 8769-5010; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 439-445. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13088>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pokrovskaya EV, Shestakova EA, Shestakova MV. Endothelial dysfunction in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus or normoglycemia: assessment of specific markers. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):439-445. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13088>