

# Жесткость артериальной стенки как ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений и современные возможности замедления раннего старения сосудов при сахарном диабете 1 типа

Д.А. Медведев, В.П. Ефимова, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава

РУДН, Москва

В статье рассматриваются патофизиологические механизмы раннего старения сосудов при сахарном диабете (СД) 1 типа. Обсуждаются перспективы воздействия на прогрессирующее увеличение жесткости сосудистой стенки и профилактики осложнений СД.

**Ключевые слова.** *Жесткость артерий, скорость распространения пульсовой волны, сахарный диабет 1 типа.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 79-81.**

**К**онтроль уровня глюкозы в крови имеет ключевое значение для предотвращения развития микро- и макрососудистых осложнений, развивающихся у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Хотя механизм развития осложнений СД, который представляет собой сложный патофизиологический каскад, до конца не ясен, одним из возможных объяснений может быть токсическое воздействие глюкозы на артерии, приводящее к увеличению жесткости сосудистой стенки и, в конечном итоге, развитию сосудистых осложнений и ранней смерти больных СД 1 типа.

## Артериальная жесткость

Изучение механизмов неблагоприятного действия гипергликемии на сосудистую стенку, лежащего в основе развития диабетических осложнений, имеет важное значение для их профилактики. На сегодняшний день установлены только отдельные механизмы, однако представляется вероятным, что все они так или иначе вызывают эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, увеличение жесткости артериальной стенки [1]. Артериальная ригидность тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и может считаться промежуточным звеном между гипергликемией и сосудистыми осложнениями.

Центральная пульсовая волна состоит из прямой волны, которая возникает при сокращении левого желудочка (ЛЖ), и более поздней отраженной волны. Форма прямой волны преимущественно обусловлена механическими свойствами крупных артерий эластического типа, однако на нее оказывает влияние и отра-

женная волна. Напротив, отраженная волна зависит от эластических свойств всего артериального дерева (артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, резистивных артериол), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и расстояния до участков, в которых происходит отражение [2]. По мере увеличения жесткости артериальной стенки отраженная волна раньше возвращается от периферии к сердцу во время систолы. Это приводит к увеличению пульсового давления (ПД) в аорте, посленагрузки и массы ЛЖ, потребления кислорода, уменьшению ударного объема. В результате увеличивается напряжения стенок ЛЖ и ухудшается кровоснабжение наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда [3].

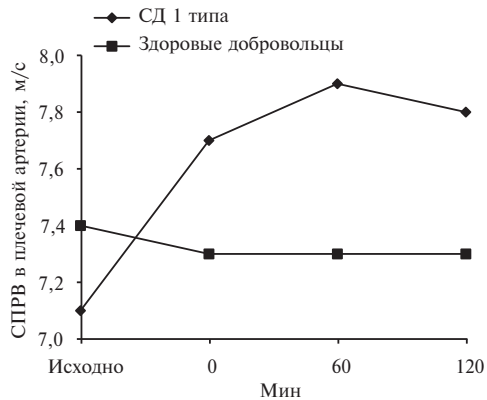
## Острая гипергликемия и жесткость артериальной стенки

У здоровых людей острая гипергликемия увеличивала индекс аугментации показателя отражения пульсовой волны [4]. В исследовании Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane) было показано, что у пациентов с СД 1 типа без диабетических осложнений индекс аугментации и СРПВ в плечевой артерии (один из показателей жесткости сосудистой стенки артерий среднего диаметра) увеличиваются в периоды контролируемого повышения уровня глюкозы в плазме крови (рис. 1) [5]. Примечательно, что подобные эффекты отсутствовали при приеме ингибитора переносчика глюкозы SGLT2 эмпаглифлозина у пациентов с СД 1 и 2 типов [6]. У пациентов с СД 1 типа наблюдается воспалительный ответ на острую гипергликемию. Интересно отметить, что недавние исследования показали, что прием аналогов глюкагоноподобного пептида-1 снижает эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление и оксидативный стресс, вызванные как гипергликемией, так и гипогликемией. [7-10].

## Хроническая гипергликемия, артериальная ригидность и осложнения СД

Жесткость артериальной стенки увеличивается не только у взрослых, но и детей и подростков с СД 1 типа по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [11-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64



**Рис. 1.** СРПВ в плечевой артерии во время гипергликемической пробы (исходная гликемия в среднем 7 ммоль/л, во время пробы — 18 ммоль/л) у пациентов с СД 1 типа и здоровых добровольцев [5]

14]. Увеличение жесткости сосудистой стенки, по-видимому, может наблюдаться до появления клинических признаков сосудистых осложнений СД [15]. Данные исследования FinnDiane свидетельствуют о том, что существует связь между увеличением жесткости сосудистой стенки и диабетической нефропатией, ретинопатией (даже при отсутствии признаков нефропатии) и сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Пульсовое АД, которое может использоваться для непрямой оценки жесткости сосудистой стенки, у пациентов с СД 1 типа увеличивается на 15 лет раньше, чем у пациентов СД [17]. Результаты другого проспективного исследования показали, что пульсовое АД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [18,19].

#### Механизмы увеличения жесткости артериальной стенки

Одной из ключевых составляющих так называемых традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является кальцификация артерий, которая часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек. Кальцификация сосудистой стенки ассоциируется с увеличением артериальной ригидности и атеросклерозом. Некоторые медиаторы минерализации костной ткани участвуют также в регуляции остеогенной трансформации гладкомышечных клеток артериальной стенки и кальцификации сосудистой стенки при СД [20]. Одним из биомаркеров, вызывающих особый интерес, является остеопротегерин, который участвует в минерализации костной ткани и способствует повышению жесткости сосудистой стенки и развитию заболеваний коронарных артерий [21]. При анализе содержания остеопротегерина в плазме крови примерно у 2000 пациентов с СД 1 типа была выявлена связь между уровнем этого биомаркера и жесткостью сосудистой стенки, а также частотой сердечно-сосудистых событий [22]. Указанная связь не зависела от экскреции альбумина с мочой и почечной функции. Полученные дан-

ные указывают на то, что остеопротегерин может быть непосредственно вовлечен в механизм кальцификации сосудов, которая приводит к увеличению артериальной жесткости и повышает риск развития сосудистых осложнений у пациентов с СД 1 типа.

Остеопонтин — это еще один белок, который принимает участие в пролиферации костной ткани и ее минерализации и ассоциируется с кальцификацией артериальной стенки при СД [23]. D. Gordin и соавт. изучали связь между содержанием остеопонтинина в плазме крови и наличием диабетических осложнений и смертностью. Уровень остеопонтинина в плазме крови определяли у 2145 больных СД 1 типа, которых наблюдали более 11 лет [24]. Содержание остеопонтинина в плазме оказалось предиктором развития диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых событий, а также смертности. Дальнейшие исследования помогут определить, является ли остеопонтинин только маркером диабетических осложнений или играет роль в их развитии. Таким образом, необходимо понять, может ли снижение уровня остеопонтинина в плазме крови замедлить развитие диабетических осложнений и уменьшить смертность у пациентов с СД 1 типа.

#### Перспективы замедления раннего старения сосудов у пациентов с СД

В нескольких клинических исследованиях изучались медикаментозные и немедикаментозные методы предотвращения или замедления увеличения артериальной жесткости [25,26]. Например, в исследовании Conduit Artery Function Evaluation study (CAFE) было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с блокаторами кальциевых каналов замедляют увеличение артериальной жесткости более эффективно, чем комбинация  $\beta$ -адреноблокаторов с диуретиком, независимо от степени снижения АД. Большинство медикаментозных методов направлены на блокаду патофизиологических механизмов увеличения жесткости сосудистой стенки, а не на глюкозотоксичность. Разработаны блокаторы конечных продуктов усиленного гликозилирования (ALT-711, Alagebrium), однако они не нашли применения в клинической практике, главным образом, из-за высокой токсичности, хотя экспериментальные данные были многообещающими [27,28].

На сегодняшний день недостаточно данных о возможности уменьшения жесткости артериальной стенки под влиянием снижения острой или хронической гипергликемии. Пиоглитазон, повышающий чувствительность к инсулину, снижал СРПВ у пациентов с СД 2 типа [29]. В условиях нормогликемической гиперинсулинемии отмечено уменьшение жесткости артериальной стенки, хотя у пациентов с СД 1 типа этот эффект был менее выражен, чем у здоровых добровольцев [30–32]. Кроме того, физиологическая гиперинсулинемия, отмечающаяся после приема пищи, вызывает артериальную релаксацию у пациентов с СД 1 типа, однако этот эффект снижен у пациентов с резистент-

ностью к инсулину [33]. Агонисты рецептора GLP-1 умеренно снижают АД и увеличивают частоту сердечных сокращений по неизвестному механизму [34]. Ингибитор переносчика глюкозы SGLT2 эмпаглифлозин снижал как АД, так и жесткость артериальной стенки у пациентов с СД 2 типа [35,36]. Эти данные могут в какой-то степени объяснить, почему эмпаглифлозин значительно снижал сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных СД 2 типа в исследовании EMPA-REG Outcome Study [37].

В целом способность большинства противодиабетических препаратов снижать артериальную жесткость и в конечном итоге предотвращать развитие сосудистых осложнений СД убедительно не доказана. Ингибиторы переносчика глюкозы SGLT2 не только уменьшают уровень глюкозы в крови путем увеличения ее экскреции с мочой, но и оказывают действие на жесткость артериальной стенки, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2 типа независимо от влияния на уровень глюкозы в крови [37,38]. Однако остается неясным, дают ли они сходные эффекты у пациентов с СД 1 типа.

### Заключение

Основой профилактики и лечения осложнений СД остается контроль метаболических нарушений и АД. Существует очевидная потребность в выявлении пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений СД до появления их клинических проявлений. Увеличение жесткости артерий считают связующим звеном между СД и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимы дальнейшие более крупные исследования для изучения медикаментозных вмешательств, позволяющих остановить прогрессирующее увеличение жесткости сосудистой стенки и, следовательно, предупредить развитие осложнений СД.

- Duprez DA. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health. *Hypertension* 2010;55:612-3.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretic, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998.
- Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993;22:876-83.
- Mullan BA, Ennis CN, Fee H, et al. Protective effects of ascorbic acid on arterial hemodynamics during acute hyperglycemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:1262-8.
- Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, et al. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with T1D. *Diabetologia* 2007;50:1808-14.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated T1D mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
- Gordin D, Forsblom C, Rönnback M, et al. Acute hyperglycaemia induces an inflammatory response in young patients with T1D. *Ann Med* 2008;40:627-33.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in T1D. *Diabetes Care* 2013;36:2346-50.
- Brooks B, Molyneux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in T1D. *Diabetes Care* 1999;22:1722-7.
- Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, et al. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:618-24.
- Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with T1D mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH

- for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010;156:731-7.
- Heilmann K, Zilmer M, Zilmer K, et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with T1D. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:168-73.
- Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Progression of large artery structural and functional alterations in T1D. *Diabetologia* 2001;44:203-8.
- Gordin D, Wadén J, Forsblom C, et al. Arterial stiffness and vascular complications in patients with T1D: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Ann Med* 2012;44:196-204.
- Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered age-related blood pressure pattern in T1D. *Circulation* 2004;110:1076-82.
- Gordin D, Wadén J, Forsblom C, et al. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with T1D (The FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2011;34:886-91.
- Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in T1D. *Diabetes* 2009;58:1651-8.
- Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteochondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-94.
- Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, et al. Serum osteopontin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;167:1924-8.
- Gordin D, Soro-Paavonen A, Thomas MC, et al. Osteopontin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with T1D. *Diabetes Care* 2013;36:1827-33.
- Takemoto M, Yokote K, Nishimura M, et al. Enhanced expression of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelerated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:624-8.
- Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and all-cause mortality in patients with T1D. *Diabetes Care* 2014;37:2593-600.
- Fok H, Cruickshank JK. Future treatment of hypertension: shifting the focus from blood pressure lowering to arterial stiffness modulation? *Curr Hypertens Rep* 2015;17:67.
- Laurent S, Kingwell B, Bank A, et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002;15:453-8.
- Kass D, Shapiro E, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464-70.
- Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, et al. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals. *Circ Heart Fail* 2013;6:1155-1164.
- Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003;26:2493-9.
- Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Diminished wave reflection in the aorta: a novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999;33:1118-22.
- Westerbacka J, Uosukainen A, Mäkimattila S, et al. Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated T1D mellitus. *Hypertension* 2000;35:1043-8.
- Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycaemic clamp. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:582-9.
- Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *Int J Cardiol* 2007;114:50-6.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110: 26-37.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-8.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, 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;17:1180-93.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Gordin D, Groop P. Aspects of hyperglycemia contribution to arterial stiffness and cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Diab Sci Technol* 2016;1-6.

### Arterial stiffness as an early marker of cardiovascular complications and approaches to delay the arterial aging in patients with type 1 diabetes mellitus

D.A. Medvedev, V.P. Efimova, A.F. Safarova, Zh.D. Kobalava

The authors discuss the pathophysiological mechanisms of early arterial aging in patients with type 1 diabetes mellitus and the possible approaches to prevention of the progressive increase in the arterial stiffness and diabetic complications.

**Key words.** *Arterial stiffness, pulse wave velocity, type 1 diabetes mellitus.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 79-81.**