

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616-379-008.64:616.13-089

Патофизиологическая взаимосвязь и особенности коррекции при изменениях сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом

В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, М. В. Виноградова

Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Для цитирования: Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Виноградова М.В. Патофизиологическая взаимосвязь и особенности коррекции при изменениях сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 1. С. 4–13. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.101>

За последние годы произошли серьезные изменения в тесной взаимосвязи между сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. От ранних стадий инсулинорезистентности и предиабета до серьезных кардиальных осложнений, вызванных диабетом. Ишемическая болезнь сердца является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с диабетом, но не все пациенты с диабетом имеют одинаково высокий риск сердечных приступов. Более трети бессимптомных пациентов не имеют признаков коронарного атеросклероза и имеют очень низкую ежегодную частоту сердечных приступов. Раннее выявление пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и/или значительной обструктивной болезнью коронарных артерий с бессимптомным инфарктом миокарда может помочь в принятии терапевтического решения, чтобы предотвратить будущие разрушительные острые сердечно-сосудистые состояния. Статья посвящена вопросам особенности протекания сердечно-сосудистых заболеваний при сопутствующем сахарном диабете, его роли в увеличении частоты и тяжести осложнений после перенесенных острых сердечно-сосудистых эпизодов, а также современным взглядам на терапию этого сочетанного состояния.

Ключевые слова: диабет, атеросклероз, артериальная жесткость, сердечно-сосудистый риск, гипергликемия, инсулинорезистентность.

Эпидемиология

По оценкам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation — IDF), во всем мире более 400 млн человек страдают диабетом. Среди них 91 % имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Люди с диабетом составляют

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2024

около 9 % населения мира, и IDF прогнозирует, что к 2040 г. их число возрастет до 642 млн. Распространенность СД 2 неуклонно растет с течением времени [1]. Стоит отметить, что общий годовой уровень заболеваемости на 1000 человек увеличился с 3,0 в 1970-х гг. до 5,5 в первом десятилетии 2000-х гг. [2]. Это изменение отражало увеличение заболеваемости СД 2 на 83,3 % и было выше у мужчин, чем у женщин, в 1,61 раза [3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности среди людей с диабетом. Люди с диабетом исторически имеют более высокий уровень распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты без диабета, и риск сердечно-сосудистых заболеваний постоянно увеличивается с повышением уровня глюкозы в плазме натощак, даже до достижения уровней, достаточных для диагностики диабета [4].

СД 2 сокращает продолжительность жизни на целых 10 лет, а основной причиной смерти пациентов с СД 2 являются ССЗ. Кроме того, люди с СД 2 в непропорционально большей степени подвержены ССЗ по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. У лиц с СД 2 уровень смертности составлял 15,4 % для тех, кто ранее не имел инфаркта миокарда (ИМ), и 42,0 % для пациентов, имевших его в анамнезе. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, у которых не было СД 2, составляет 2,1, а среди тех, у кого диабет 2-й степени был, — 15,9 % [5].

Учитывая утяжеление течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2, стоит уделять повышенное внимание совместному ведению больных СД 2 и ССЗ. Хороший гликемический контроль остается главной основой для лечения СД 2. Хотя важность интенсивного гликемического контроля для защиты от микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с СД 1 хорошо известна, его роль в снижении сердечно-сосудистого риска у людей с СД 2 так четко не прослеживается [6].

Таким образом, наиболее эффективным подходом к профилактике микрососудистых осложнений является снижение политаргетных факторов риска (гликемический контроль, отказ от курения, диета, упражнения, агрессивный контроль артериального давления, лечение дислипидемии) [7].

Этиология и патофизиология

В здоровом организме инсулин поддерживает гомеостаз глюкозы за счет комплексного воздействия на метаболизм углеводов, белков и липидов. Потеря чувствительности к аспектам действия инсулина (инсулинорезистентность) в основном влияет на печень, мышцы и жировую ткань и является избирательной в отношении метаболизма глюкозы и липидов. Снижение инсулино-опосредованной утилизации глюкозы приводит к компенсаторной гиперсекреции инсулина для поддержания гомеостаза. Непереносимость глюкозы возникает, если этот эндокринный ответ поджелудочной железы неадекватен, хотя некоторые люди с ожирением избегают СД 2 из-за супранормального ответа В-клеток [8].

Общий фенотип СД 2 характеризуется относительным дефицитом инсулина, вызванным дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и резистентностью к инсулину в органах-мишенях. Эти аспекты в конечном итоге приводят изменен-

ный гомеостаз глюкозы к последующим системным негативным воздействиям на молекулярном и клеточном уровнях. Инсулинорезистентность и гипергликемия работают вместе как непрерывные отрицательные триггеры, нарушающие активность ионных каналов, эпигенетическую программу и клеточную функцию нескольких органов. На клиническом уровне СД 2 тесно связан как с микро-, так и с макрососудистыми осложнениями, включая ретинопатию, нефропатию и невропатию, а также с цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеванием периферических артерий (ЗПА) [9].

Следует выделить несколько важных концепций: диабетическая нефропатия, кардиомиопатия и ЗПА часто диагностируются на более поздних стадиях заболевания; программы скрининга непоследовательны и часто неадекватны для уменьшения тяжести этих расстройств; поэтому диета, физические упражнения и изменение образа жизни остаются полезными инструментами для предотвращения или, по крайней мере, отсрочки сердечно-сосудистых осложнений СД 2 [10]. Примечательно, что дисфункциональные ионные каналы могут быть обнаружены у пациентов с СД 2 без структурного заболевания сердца путем прямого изменения ионных токов, а также у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью (СН). СД 2 может увеличивать риск атеросклероза наряду с потерей регенеративных функций миокарда во время острого коронарного синдрома. Интересно, что СД 2 может также вызывать функциональные изменения при отсутствии сужения просвета коронарных артерий. Действительно, измененный гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность могут вызывать прогрессирующий атеросклероз коронарных артерий в случаях обструктивного коронарного стеноза, а также у пациентов с необструктивным коронарным стенозом. Кроме того, усиление воспаления и прогрессирующий сердечный фиброз могут привести к механическим нарушениям сердечной мышцы с нарушением насосной функции, а также к более высокому уровню застойной сердечной недостаточности и госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности [11].

Инсулинорезистентность выявляется за несколько лет до начала СД 2. Это связано с ожирением, особенно с центральным ожирением, но может присутствовать у худых людей с гипертонией. При избытке калорий адипоциты у людей с ожирением, будь то в подкожных или висцеральных областях, подвергаются гипертрофии. Висцеральные адипоциты более восприимчивы к клеточной гибели, поскольку они начинают увеличиваться, а их стромальная сосудистая фракция инфильтрируется макрофагами [12].

Эти макрофаги вокруг мертвых адипоцитов образуют «короноподобные структуры», гистологический вид, связанный с экспрессией цитокинов (включая фактор некроза опухоли- α [TNF- α], интерлейкин-6 [IL-6]), в состав которого также входит синтаза, индуцируемая оксидом азота. Известно, что эти изменения совпадают с началом инсулинорезистентности и обеспечивают патофизиологическую связь между метаболическими и сосудистыми заболеваниями [13].

В дополнение к этим провоспалительным изменениям гипертрофия адипоцитов связана с большими запасами триглицеридов, более высокой скоростью липолиза и атерогенным липидным профилем. Об этом свидетельствуют повышенные концентрации небольшого плотного холестерина, липопротеинов низкой плотности, высокие концентрации триглицеридов, богатые триглицеридами остатки

и очень низкие концентрации холестерина, липопротеинов очень высокой плотности и аполипопротеина В. Этот профиль связан с увеличением выработки лептина, снижением продукции адипонектина, более высокими уровнями циркулирующих неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) и активацией митохондриальных путей окислительного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [14].

Эти провоспалительные и метаболические последствия ожирения и инсулинорезистентности приводят к эндотелиальной дисфункции. Это ключевой фактор и модулятор атеросклероза, который встречается не только при гипертонии, но и при предиабете. Все это характеризуется нарушением сложного физиологического баланса между вазоконстрикторами (эндотелин, ангиотензин II) и вазодилататорами (оксид азота, простациклин), факторами стимуляции и ингибирования роста, проатерогенными и антиатерогенными факторами, а также прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. Значительный объем доказательств предполагает, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации может, в свою очередь, способствовать или усугублять инсулинорезистентность, ограничивая доставку субстрата (глюкозы) к ключевым тканям-мишеням [15].

В дополнение к этим функциональным изменениям связанное с ними воспаление в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки вызывает пролиферацию, гипертрофию, ремоделирование и апоптоз клеток. Это ускоряет нарушение баланса между каркасными белками артериальной стенки эластином и коллагеном, которые определяют эластичность сосудов, форму «старения сосудов», которая является характерным фенотипом при гипертонии. Жесткость сосудов приводит к увеличению артериального пульсового давления и увеличению пульсационного сдвига, усугубляя эндотелиальную дисфункцию и сосудистые заболевания [16].

Клинико-диагностические особенности

Макрососудистое (или сердечно-сосудистое) заболевание крупных артерий представляет собой сложный воспалительный процесс, приводящий к инфаркту миокарда, инсульту и заболеванию периферических артерий. Первичным патологическим процессом, связанным с макрососудистым заболеванием, является атеросклероз, который при диабете ускоряется с обширным распространением сосудистых поражений. СД 2 повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний примерно в два раза, что эквивалентно риску перенесенного инфаркта миокарда. Более того, пациенты с СД 2 имеют худшие исходы после острого коронарного синдрома и более высокие показатели повторного инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [17].

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний начинается на стадии предиабета в сочетании с инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. Помимо того, что гипергликемия является диагностическим признаком СД 2, она является основным фактором, определяющим микрососудистые осложнения СД 2, и играет важную роль в патогенезе ССЗ. Однако установленный СД 2 относительно слабый модифицируемый фактор риска по сравнению с гипертонией, дислипидемией и (к сожалению, во многих популяциях) курением сигарет [18].

Микрососудистые заболевания приводят к ретинопатии, нефропатии и невропатии, которые являются основными причинами заболеваемости и смертности пациентов с диабетом. В Соединенных Штатах диабетическая ретинопатия поражает около 28 % людей с установленным СД 2. Ежегодно во всем мире на его долю приходится 10 тыс. случаев слепоты [19]. Диабетическая нефропатия поражает около 25 % людей с СД 2 и является наиболее частой причиной почечной недостаточности в США. Невропатия поражает около 20 % этих людей, хотя, по оценкам ВОЗ, около 50 % страдают нейропатией в какой-то момент своей жизни [20]. Каждое из этих органоспецифических микрососудистых осложнений имеет свои уникальные клинические и гистологические особенности, но все они являются общими проявлениями гипергликемии и вызваны ее последующими клеточными эффектами, включая накопление полиола (в результате насыщения пути гексокиназы и, как следствие, повышенной активности альдозоредуктазы), AGE-индуцированное повреждение [21].

Наличие микрососудистых осложнений повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2. Более того, сосуществование гипертонии и ретинопатии является фактором риска прогрессирования нефропатии. Имеются данные о том, что лечение гипертонии блокаторами рецепторов ангиотензина II может уменьшить прогрессирование ретинопатии в дополнение к хорошо известным эффектам на нефропатию [22].

Патогномоничные изменения диабетической микроангиопатии включают утолщение базальной мембраны капилляров, повышенную проницаемость эндотелия и дисфункцию гладкомышечных клеток эндотелия и сосудов. Гипергликемия является ключевым стимулом для этих процессов за счет стимуляции вазоповреждающих сигнальных путей, активации полиолового пути, усиления окислительного стресса, стимуляции провоспалительных факторов транскрипции и активации иммунных ответов. Подобные процессы вызывает гипертония [23].

Лечение

После постановки диагноза СД 2 цель достижения контроля уровня глюкозы состоит в том, чтобы избежать микрососудистых осложнений. Есть некоторые преимущества в отношении макрососудистых осложнений, но это зависит от профиля отдельных классов лекарств и даже может быть разным для агентов одного и того же класса. В последнее время более широкое использование глюкозоснижающих препаратов, которые снижают, а не увеличивают вес, снижают АД и оказывают положительное «нецелевое» воздействие, облегчает контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и играет роль в улучшении сердечно-сосудистого прогноза СД 2 [24].

Достижение контроля уровня глюкозы при СД 2 начинается с контроля веса. В частности, в первые восемь лет после постановки диагноза нормальная толерантность к глюкозе может быть восстановлена, если может быть достигнуто радикальное снижение веса, наиболее эффективно с использованием очень низкокалорийной диеты. У пациентов с ожирением это также может произойти после успешной бариатрической хирургии, особенно эффективны процедуры Roux-en-Y. Механизм может включать уменьшение эктопического жира и последующее облегчение его

провоспалительных эффектов в островках Лангерганса поджелудочной железы и вокруг них [25].

Все текущие рекомендации по снижению уровня глюкозы предлагают раннее добавление метформина в качестве терапии первой линии. В отличие от сульфонилмочевины, которая увеличивает секрецию инсулина, метформин снижает уровень глюкозы в крови, главным образом за счет снижения выработки глюкозы в печени и способствует снижению веса (с небольшим влиянием на АД). Среди многих предложенных механизмов действия метформина — активация АМПК: теперь считается, что это вторичный эффект ингибирования дыхательной цепи митохондрий. Такие эффекты метформина могут действовать напрямую (то есть независимо от снижения уровня глюкозы в крови) на другие ткани, включая эндотелиальные клетки сосудов. Лечение метформином связано с улучшением показателей эндотелиальных биомаркеров и снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка в плазме. Он связан с положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему [26].

Другие агенты второй линии, используемые для снижения уровня глюкозы, включают пиоглитазон, тиазолидиндион, которые напрямую способствуют дифференцировке адипоцитов в подкожных жировых депо (путем активации рецептора- γ , активируемого пролифератором пероксисом), тем самым способствуя накоплению незатерифицированных жирных кислот (NEFA). Пиоглитазон меняет многие метаболические особенности, связанные с инсулинорезистентностью, без особого влияния на АД [27].

Недавно введенные классы глюкозоснижающих средств возвестили захватывающую эру фармакотерапии СД 2, поскольку они связаны со снижением веса, нормализацией АД и, что важно, снижением частоты серьезных побочных эффектов в долгосрочных исследованиях сердечно-сосудистых исходов [28].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) представляют собой инъекционные агенты, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина (эффект «инкретина»), задерживают опорожнение желудка (усиливают чувство насыщения) и оказывают центральное воздействие на ядра гипоталамуса, снижая аппетит. Систолическое АД снижается сверх того эффекта, которого можно было бы ожидать только от потери веса, и наблюдается улучшение скорости пульсовой волны, отражающее снижение жесткости артерий. Однако снижение острых сердечно-сосудистых эпизодов в оценке сердечно-сосудистого исхода предполагается за счет первичного антиатеросклеротического, а не гемодинамического эффекта. В ряде доклинических и клинических исследований отмечается, что препараты группы АР ГПП-1 оказывают противовоспалительное действие на сердечно-сосудистую систему [29].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) способствуют снижению порога экскреции глюкозы с мочой: таким образом, почками выводится дополнительная глюкоза, эквивалентная 300 ккал в день, что способствует снижению веса и катаболическому состоянию с повышением циркулирующих кетоновых тел и NEFA. В сумме это приводит к снижению АД и объема плазмы. Сдвиг в метаболизме топливного субстрата с глюкозы на NEFA и кетоны, в том числе в миокарде, является одним из механизмов, с помощью которого ингибиторы SGLT2 могут обеспечивать защиту сердечно-сосудистой системы [30].

Лечение сопутствующих заболеваний, включая гипертензию и гиперхолестеринемию, является более эффективной стратегией для снижения сердечно-сосудистых осложнений, чем даже коррекция уровня глюкозы крови. Антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы минералокортикоидных рецепторов и блокаторы кальциевых каналов, могут оказывать прямое вазопротекторное действие. Их использование может способствовать, по крайней мере частично, снижению сосудистых осложнений у пациентов с диабетом и сопутствующей артериальной гипертензии [31]. Есть данные, что жесткий контроль АД снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2. Последние руководства США и Канады рекомендуют целевое значение $< 130/80$ мм рт. Статины и клопидрогел также обладают вазопротекторным действием и могут иметь дополнительную пользу у пациентов с диабетом. Некоторые полезные эффекты этих препаратов объясняются их антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [32].

В настоящее время разрабатываются новые терапевтические подходы, направленные на борьбу с окислительным стрессом, воспалением и фиброзом, для лечения сердечно-сосудистых осложнений, связанных с диабетом. В частности, лекарственные препараты, которые увеличивают активность Nrf-2, такие как бардоксолон метил, и стратегии ингибирования пиринового домена, содержащего 3 (NLRP3) инфламмосомы, могут иметь терапевтический потенциал [33]. Есть информация, что dh404 — новое метилпроизводное бардоксолон — ослабляет эндотелиальную дисфункцию, снижает экспрессию Nox1 и окислительный стресс. При его использовании отмечается подавление воспаления у опытных мышей с диабетом. Предполагается, что повышенная регуляция Nrf2 может иметь терапевтический потенциал для ограничения повреждения сосудов, связанного с диабетом [34].

Другой пример включает ингибирование дипептидилпептидазы-4 линаглиптин, которое снижает резистентность к инсулину и воспаление, вызванное ожирением, за счет регулирования статуса макрофагов M1/M2. Другие методы лечения сердечно-сосудистых осложнений диабета на горизонте включают пентоксифиллин (производное метилксантина и неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы с противовоспалительным и антифибротическим действием), рубоксистаурин (селективный ингибитор протеинкиназы C- β), пирфенидон (ингибитор TGF- β), биндарит (ингибитор MCP-1/CCL2), сулодексид (пероральный препарат, состоящий из двух гликозаминогликанов), АКВ-9778 (активатор Tie2), барицитиниб (ингибитор JAK/STAT) и ингибиторы Nox. Клиническая польза этих соединений требует дальнейшего подтверждения, и для борьбы с воспалением разрабатываются новые нанотерапевтические подходы [35].

Выводы

Диабет связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, который усугубляется сопутствующей гипертензией. Многие из основных молекулярных механизмов, включая окислительный стресс, воспаление и фиброз, вызывающие микрососудистые и макрососудистые осложнения диабета, также чреваты ремоделированием сосудов и дисфункцией при гипертонии. Контроль сопутствующих заболеваний, особенно артериальной гипертензии, и целевые

стратегии по укреплению здоровья сосудов могут быть особенно важны для снижения выраженности не только микрососудистых, но и макрососудистых осложнений диабета.

Литература/References

1. Ferrannini E., Mari A. β -cell function in type 2 diabetes. *Metabolism*, 2014, vol. 63, pp. 1217–1227.
2. Jung U. J., Choi M. S. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, vol. 15, pp. 6184–6223.
3. Kattoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017, vol. 19, p. 42.
4. Miller M. E., Williamson J. D., Gerstein H. C. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD trial. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, pp. 634–643.
5. Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, pp. 2298–2307.
6. Giordano A., Murano I., Mondini E. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J. Lipid Res.*, 2013, vol. 54, pp. 2423–2436.
7. Antoniadou C. “Dysfunctional” adipose tissue in cardiovascular disease: A reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc. Res.*, 2017, vol. 11, pp. 3997–998.
8. Camastra S., Vitali A., Anselmino M. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, p. 9007.
9. Meijer R. I., De Boer M. P., Groen M. R. Insulin-induced microvascular recruitment in skin and muscle are related and both are associated with whole-body glucose uptake. *Microcirculation*, 2012, vol. 19, pp. 494–500.
10. Savoia C., Sada L., Zezza L., Pucci L., Lauri F. M., Befani A., Alonzo A., Volpe M. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int. J. Hypertens.*, vol. 2011, article ID 281240. <https://doi.org/10.4061/2011/281240>
11. Harvey A., Montezano A. C., Touyz R. M. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015, vol. 83, pp. 112–121.
12. Guzik T. J., Touyz R. M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*, 2017, vol. 70, pp. 660–667.
13. Barton M., Husmann M., Meyer M. R. Accelerated vascular aging as a paradigm for hypertensive vascular disease: Prevention and therapy. *Can. J. Cardiol.*, 2016, vol. 32, pp. 680–686.
14. Yin H., Pickering J. G. Cellular senescence and vascular disease: Novel routes to better understanding and therapy. *Can. J. Cardiol.*, 2016, vol. 32, pp. 612–623.
15. Zhang X., Saaddine J. B., Chou C. F. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA*, 2010, vol. 304, pp. 649–656.
16. Ruta L. M., Magliano D. J., Lemesurier R., Taylor H. R., Zimmet P. Z., Shaw J. E. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med.*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. 387–398. <https://doi.org/10.1111/dme.12119>
17. Mohammed K., Woodward M., Marre M. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2017, vol. 16, p. 95.
18. Madonna R., Balistreri C. R., Geng Y. J., de Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul. Pharmacol.*, 2017, vol. 90, pp. 1–7.
19. Vlassara H., Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Curr. Diab. Rep.*, 2014, vol. 14, no. 1, p. 453.
20. Nigro C., Leone A., Raciti G. A. Methylglyoxal-glyoxalase 1 balance: The root of vascular damage. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, pp. 188–202.
21. Manigrasso M. B., Juranek J., Ramasamy R., Schmidt A. M. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2014, vol. 25, pp. 15–22.

22. Koulis C., Watson A. M., Gray S. P., Jandeleit-Dahm K. A. Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications. *Diabetes Metab.*, 2015, vol. 41, pp. 272–281.
23. Frimat M., Daroux M., Litke R. Kidney, heart and brain: Three organs targeted by ageing and glycation. *Clin. Sci. (Lond)*, 2017, vol. 131, pp. 1069–1092.
24. Schmidt A. M. 2016 ATVB Plenary Lecture: Receptor for advanced glycation endproducts and implications for the pathogenesis a treatment of cardiometabolic disorders: Spotlight on the macrophage. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.*, 2017, vol. 37, pp. 613–621.
25. Nenna A., Nappi F., Avtaar Singh S. S. Pharmacologic approaches against advanced glycation end products (AGEs) in diabetic cardiovascular disease. *Res. Cardiovasc. Med.*, 2015, vol. 4, p. e26949.
26. Adeshara K. A., Diwan A. G., Tupe R. S. Diabetes and complications: Cellular signaling pathways, current understanding and targeted therapies. *Curr. Drug Targets*, 2016, vol. 17, pp. 1309–1328.
27. Sedeek M., Montezano A. C., Hebert R. L. Oxidative stress, Nox isoforms and complications of diabetes-potential targets for novel therapies. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2012, vol. 5, pp. 509–518.
28. Newsholme P., Cruzat V. F., Keane K. N., Carlessi R., de Bittencourt P. I., Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem. J.*, 2016, vol. 473, pp. 4527–4550.
29. Gray S. P., Di Marco E., Okabe J. NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus accelerated atherosclerosis. *Circulation*, 2013, vol. 127, pp. 1888–1902.
30. Gray S. P., Di Marco E., Kennedy K. Reactive oxygen species can provide atheroprotection via NOX4-dependent inhibition of inflammation and vascular remodeling. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.*, 2016, vol. 36, pp. 295–307.
31. Jha J. C., Gray S. P., Barit D. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, vol. 25, pp. 1237–1254.
32. Sedeek M., Gutsol A., Montezano A. C. Renoprotective effects of a novel Nox1/4 inhibitor in a mouse model of Type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond)*, 2013, vol. 124, pp. 191–202.
33. Holterman C. E., Thibodeau J. F., Towaj C. Nephropathy and elevated BP in mice with podocyte-specific NADPH oxidase 5 expression. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, vol. 25, pp. 784–797.
34. Jha J. C., Banal C., Okabe J. NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy. *Diabetes.*, 2017, vol. 66, pp. 2691–2703.
35. Mooradian A. D. Targeting select cellular stress pathways to prevent hyperglycemia-related complications: Shifting the paradigm. *Drugs*, 2016, vol. 76, pp. 1081–1091.

Статья поступила в редакцию 5 декабря 2023 г.;
рекомендована к печати 15 января 2024 г.

Контактная информация:

Скворцов Всеволод Владимирович — д-р мед. наук, проф.; vskvortsov1@ya.ru
Скворцова Екатерина Михайловна — ассистент; kat.sqo@gmail.com
Виноградова Марина Васильевна — студент; m.vinogradova430@gmail.com

Changes in the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus

V. V. Skvortsov, E. M. Skvortsova, M. V. Vinogradova

Volgograd State Medical University,
1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400066, Russian Federation

For citation: Skvortsov V. V., Skvortsova E. M., Vinogradova M. V. Changes in the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 1, pp. 4–13. <https://doi.org/10.21638/spbul1.2024.101> (In Russian)

In recent years, there have been serious changes in the close relationship between diabetes mellitus and cardiovascular diseases. From the early stages of insulin resistance and prediabetes to serious cardiac complications caused by diabetes. Coronary heart disease is the main

cause of morbidity and mortality in diabetic patients, but not all diabetic patients have an equally high risk of heart attacks. More than a third of asymptomatic patients have no signs of coronary atherosclerosis and have a very low annual heart attack rate. Early detection of patients with subclinical coronary artery atherosclerosis and/or significant obstructive coronary artery disease with asymptomatic myocardial infarction may help in making a therapeutic decision to prevent future devastating acute cardiovascular conditions. This article is devoted to the peculiarities of the course of cardiovascular diseases in concomitant diabetes mellitus, its role in increasing the frequency and severity of complications after acute cardiovascular episodes, as well as modern views on the therapy of this combined condition.

Keywords: diabetes, atherosclerosis, arterial stiffness, cardiovascular risk, hyperglycemia, insulin resistance.

Received: December 5, 2023

Accepted: January 15, 2024

Authors' information:

Vsevolod V. Skvortsov — Dr. Sci. in Medicine, Professor; vskvortsov1@ya.ru

Ekaterina M. Skvortsova — Assistant; kat.sqo@gmail.com

Marina V. Vinogradova — Student; m.vinogradova430@gmail.com