

Rigiditatea arterială în diabetul zaharat de tip 2

Arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus

Dr. ADRIANA ALBU, Dr. DANIELA FODOR, Dr. LINDA GHIB, Dr. OANA CRUCEANU

Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

REZUMAT

Diabetul zaharat implică un risc cardiovascular crescut. Totodată, pacienții cu afectare cardiovasculară au un prognostic mai rezervat dacă sunt și diabetici. Creșterea rigidității arteriale s-a dovedit a fi, în numeroase studii, un factor de risc cardiovascular independent de factorii clasici de risc. La pacienții cu diabet, rigiditatea arterială apare încă din stadiile inițiale ale bolii și se agravează în prezența complicațiilor. Ea poate explica, în parte, riscul crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară din această afecțiune. Articolul prezintă o serie de date recente privind rigiditatea arterială în diabet, sub aspect patogenetic și clinic. Totodată, sunt menționate noile strategii de tratament pentru ameliorarea rigidității arteriale și reducerea, în consecință, a riscului cardiovascular la acești pacienți.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, rigiditate arterială, risc cardiovascular

ABSTRACT

Diabetes mellitus is associated with an increased cardiovascular risk. At the same time, patients with cardiac disease have a poorer prognosis if they have also diabetes. Increased arterial stiffness has been shown to be, in many studies, an independent cardiovascular risk factor, as compared to classical risk factors. In patients with diabetes, arterial stiffness appears in early stages of the disease and increases in the presence of diabetes complications. It can partly explain the increased risk of cardiovascular morbidity and mortality associated with diabetes mellitus. This article presents recent data regarding pathogenic and clinical aspects of arterial stiffness in diabetes. There are also mentioned new treatment strategies used to reduce arterial stiffness and, as a consequence, cardiovascular risk in these patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, arterial stiffness, cardiovascular risk

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) are efecte importante asupra vaselor, iar complicațiile majore ale acestei boli, responsabile de creșterea morbidității și a mortalității, sunt în principal, consecința afectării vasculare. Bolile cardiovasculare repre-

zintă principala cauză de deces atât în DZ de tip 1, cât și în DZ de tip 2 (1). Mecanismul fiziopatologic care stă la baza acestei asocieri este incomplet elucidat, iar rigiditatea arterială ar putea reprezenta o verigă importantă, implicată în creșterea riscului cardiovascular din DZ (2).

Adresă de corespondență:

Dr. Adriana Albu, Clinica Medicală II, Str. Clinicilor, Nr. 2-4, Cluj-Napoca
e-mail: albumed2@gmail.com

Există numeroase date în literatura medicală referitoare la asocierea rigidității arteriale în diabetul zaharat. Articolul prezintă o serie de aspecte actuale legate de mecanismele patogenețice ale acestei modificări vasculare, implicațiile sale clinice și posibilitățile terapeutice curente. Având în vedere că DZ de tip 2 este frecvent precedat de sindromul metabolic, prezentarea noastră va viza, din anumite puncte de vedere, ambele afecțiuni (3).

ASPECTE PATOGENETICE

Creșterea rigidității arteriale este consecința modificării proprietăților matricei extracelulare (elastină, colagen) și a funcției celulei musculare netede din peretele vascular. Aceste structuri sunt afectate în special de creșterea tensiunii arteriale, dar și de procesul normal de îmbătrânire (4).

Mecanismele patogenețice implicate în apariția rigidității vasculare în DZ de tip 2 sunt complexe și incomplet elucidate. Un element esențial pare a fi reprezentat de rezistența la insulină. Aceasta se instalează înainte de apariția diabetului zaharat și este acompaniată de mai mulți factori de risc cardiovascular caracteristici sindromului metabolic. Studii recente au sugerat faptul că rigiditatea vasculară ar putea reprezenta o nouă trăsătură a rezistenței la insulină (5).

Insulina, în concentrații normale, are acțiuni vasodilatatoare care duce la creșterea distensibilității arteriale. În afecțiunile care duc la creșterea cronică a rezistenței la insulină, cum sunt obezitatea, sindromul metabolic sau diabetul zaharat de tip 2, aceste efecte benefice dispar, fiind legate de captarea insulinei la nivel celular (5). Într-un studiu populațional amplu, concentrația insulinei plasmatică (marker indirect al sensibilității la insulină) a fost corelată pozitiv cu parametrii carotidieni de rigiditate arterială, acest efect fiind mult mai pronunțat la femei (6). De asemenea, la persoane sănătoase, s-a constatat o asociere directă între captarea glucozei mediată de insulină și distensibilitatea arterială, măsurată la nivelul arterei femurale, efectul fiind mai important la femei (7). Aceste modificări mai exprimate în cazul femeilor ar putea sugera existența unei rigidități arteriale mai mari la femeile cu diabet și sindrom metabolic decât la bărbați dar, până în prezent, nu există suficiente argumente în literatură în sprijinul acestei ipoteze (2,6,7).

Hiperglicemia și hiperinsulinemia cronică duc la creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a expresiei receptorului de tip 1 al angiotensinei în peretele vascular,

stimulând hipertrofia musculară a peretelui și apariția fibrozei (8). Hiperglicemia favorizează, de asemenea, apariția produșilor finali de glicare avansată, care induc formarea unor punți între moleculele de colagen, cu scăderea elasticității acestuia (9). Produșii de glicare avansată a proteinelor au fost asociați creșterii rigidității arteriale la pacienții diabetici (10).

Inflamația cronică sistemică și disfuncția endotelială sunt alte două mecanisme posibil implicate în apariția rigidității arteriale din diabet și sindromul metabolic. Existența unei inflamații sistemice cronice, de mică amploare, asociată disfuncției endoteliale este susținută de numeroase date din literatură (8,11) și explică, în parte, riscul cardiovascular crescut asociat acestor afecțiuni (12).

Disfuncția endotelială poate afecta elasticitatea arterelor mari prin reducerea biodisponibilității oxidului nitric și creșterea concentrației vasoconstrictorilor, cum este endotelina 1 și angiotensina 2. Totodată, disfuncția endotelială stimulează proliferarea fibrelor musculare netede din peretele vascular precum și sinteza de colagen. Inflamația sistemică, produșii finali de glicare avansată, LDL-colesterolul, efectul vasodilatator inadecvat al insulinei sau scăderea nivelului adiponectinei (13) sunt câteva din mecanismele implicate în alterarea funcției endoteliale (14).

PRINCIPII DE MĂSURARE A RIGIDITĂȚII ARTERIALE

Rigiditatea arterială poate fi estimată, atât local, la diferite sedii (carotidian, radial, brahial și femural), cât și regional, pe un segment arterial (de exemplu, aorta, membrul superior sau inferior). Modificările locale de elasticitate sunt exprimate ca indici de complianță sau distensibilitate, care reflectă variațiile de diametru arterial în funcție de presiunea locală de distensie a arterei (4). Acești parametri sunt determinați ultrasonografic (Fig. 1).

Rigiditatea regională este apreciată prin măsurarea vitezei de propagare a undei de puls la nivelul unui anumit segment vascular. Viteza undei de puls măsurată la nivel aorto-iliac (carotido-femurală) este parametrul cel mai frecvent utilizat pentru aprecierea rigidității arteriale, datorită valorii sale predictive dovedite, pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. În cazul arterelor rigide, viteza undei de puls crește (4).

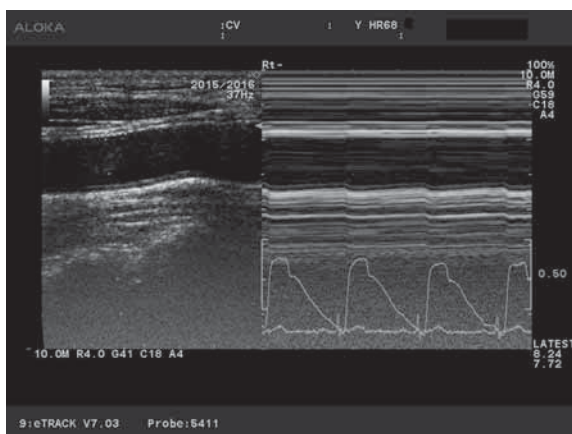


FIGURA 1

ASPECTE CLINICE

Rigiditatea arterială duce la creșterea presiunii arteriale sistolice și la scăderea presiunii diastolice. Consecințele imediate sunt creșterea riscului de accident vascular, datorită creșterii presiunii arteriale sistolice și apariția hipertrofiei ventriculare stângi, prin amplificarea postsarcinii. Totodată, scăderea presiunii diastolice poate duce la reducerea perfuziei coronariene chiar dacă arterele coronare sunt indemne (2). Un alt efect al scăderii elasticității arteriale, recent documentat, este datorat faptului că pulsațiile generate de inimă nu pot fi atenuate de arterele rigide. Transmiterea lor până la nivelul arterelor de calibru mic duce la ruptura lor cu apariția microhemoragiilor, a denudărilor endoteliale cu tromboze intravasculare, care au ca și rezultat apariția unor microinfarcte cerebrale și renale. Se explică, astfel, predispoziția acestor bolnavi la accidente vasculare cerebrale sau demență, precum și la deteriorarea funcției renale (15, 16).

Sub aspect clinic, rigiditatea arterială din diabet prezintă o serie de caracteristici legate de debutul și evoluția sa, de asocierea hipertensiunii arteriale la diabet și de interesarea preponderantă a arterelor centrale sau periferice. O parte din aceste aspecte sunt incomplet elucidate.

După cum am menționat anterior, rigiditatea arterială este prezentă încă înainte de instalarea diabetului, odată cu apariția scăderii toleranței la glucoză (17,18). Aceste constatări susțin ipoteza conform căreia afectarea micro și macrovasculară din diabet apare încă din stadiul de pre-diabet. Asocierea complicațiilor micro și macroangiopatice implică o creștere și mai mare a rigidității arteriale la acești pacienți (19,20). Studii prospective au arătat, de asemenea, că în diabetul zaharat rigiditatea arterială crește mult mai mult cu vârsta pacienților, decât la persoanele fără diabet. Altfel spus, efectul vârstei

asupra arterelor este mult mai rapid și mai accentuat în această afecțiune.

Asocierea hipertensiunii arteriale la pacienții diabetici accelerează și agravează rigiditatea arterială. Într-un studiu longitudinal, care a cuprins un număr mare de pacienți, rata estimată a creșterii rigidității arteriale a fost mai mare la persoanele care prezentau ambele afecțiuni, decât la cei care aveau numai una dintre ele. Astfel, efectul asocierii celor două boli asupra scăderii elasticității vasculare este sinergic (21, 22). Hipertensiunea arterială s-a dovedit a avea efecte nefavorabile asupra matricei extracelulare din structura mediei și adventiției și, totodată, a fost implicată în alterarea funcției endoteliale cu creșterea consecutivă a rigidității arteriale (23). De aceea, nu este surprinzător să constatăm că asocierea ambelor afecțiuni are efecte mai importante asupra structurii și funcției arteriale, decât fiecare afecțiune evaluată separat.

O serie de studii au comparat parametrii de rigiditate la nivel central și periferic, rezultatele fiind contradictorii. În general, studiile în care s-a estimat rigiditatea pe o anumită regiune a patului arterial (carotido-femurală, carotido-radială sau între artera femurală și pedioasă) au indicat o afectare predilectă (19,24) sau similară a arterelor centrale comparativ cu cele periferice (25), în timp ce măsurătorile efectuate la un anumit sediu arterial (carotidian, brahial sau femural), au evidențiat o afectare predominantă a arterelor distale, de tip muscular (17,26). Deoarece fiecare studiu a vizat un anumit teritoriu, separat, nu se pot formula deocamdată concluzii clare privind afectarea predilectă centrală sau periferică în diabetul zaharat de tip 2 și în sindromul metabolic. Valoarea prognostică a creșterii rigidității arteriale în diabet a fost investigată, în primul rând, la nivelul arterelor elastice (aortă și carotide). Un singur studiu prospectiv și-a propus o apreciere comparativă, rezultatele indicând faptul că rigiditatea arterelor centrale (și nu a celor musculare), este un factor predictiv independent pentru decesul pacienților diabetici hemodializați (27). Cu toate acestea, rigiditatea arterială periferică pare a avea relevanță clinică semnificativă pentru afectarea arterială periferică, factor important de prognostic la pacienții diabetici (28).

POSSIBILITĂȚI TERAPEUTICE

Tratamentul rigidității arteriale include atât metode non-farmacologice, cât și farmacologice. Cele non-farmacologice nu sunt specifice diabetului zaharat și includ reducerea greutateii

corporale, exercițiul fizic, scăderea aportului de sodiu și consumul moderat de alcool (4).

Dintre metodele farmacologice, cea mai eficientă este terapia hipertensiunii arteriale. Marea majoritate a medicamentelor indicate în tratamentul hipertensiunii reduc rigiditatea arterială prin scăderea tensiunii arteriale medii, deci printr-un efect indirect. Cele mai folosite clase de medicamente, cu efect pozitiv asupra rigidității arteriale, sunt blocanții canalelor de calciu (BCC), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), sartanii și nitrații. Principalul lor efect este vasodilatația periferică (29).

Eficiența comparativă a acestor clase de medicamente constituie, în prezent, un subiect important de cercetare clinică. În studiul ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) s-a constatat că tratamentul combinat care conține și amlodipină este mai eficient în reducerea presiunii aortice centrale decât o terapie care include atenolol și diuretic, pentru o reducere similară a presiunii arteriale brahiale (30). Rezultatele acestui studiu susțin efectele favorabile asupra rigidității arteriale în terapia cu BCC comparativ cu tratamentul cu betablocante. În ceea ce privește efectul IECA, un studiu în care s-a administrat perindopril a indicat o reducere a rigidității carotidiene sub acest tratament, independent de scăderea tensiunii arteriale, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (31). Rezultate similare au fost obținute și într-un alt studiu, în care rigiditatea aortică, în diabetul zaharat de tip 2, s-a diminuat sub tratament cu valsartan (32). Aceste constatări susțin posibilitatea unui efect direct al IECA și al sartanilor la nivelul vaselor, independent de modificările produse asupra tensiunii arteriale.

Statinele au, de asemenea, o acțiune favorabilă asupra complianței arteriale, care pare a fi mai pronunțată la nivelul arterelor musculare decât al celor elastice. Eficiența lor este atribuită, în parte, reducerii LDL-colesterolului (33). Statinele diminuează rigiditatea arterială și în absență hiperlipemiei, probabil prin activarea sintetazei oxidului nitric și prin inhibarea proteinelor, implicate în creșterea și proliferarea fibrelor musculare din structura vaselor (34).

Rigiditatea arterială asociată rezistenței la insulină și diabetului zaharat de tip 2 poate fi

tratată cu liganzi care activează anumiți receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor – PPAR- γ). Activarea PPAR- γ prin tiazolidindione (pioglitazonă, rosiglitazonă, troglitazonă) crește sensibilitatea la insulină și ameliorează controlul glicemic. Totodată, aceste medicamente au și un efect vascular, prevenind remodelarea vasculară și reducând inflamația, așa cum s-a demonstrat în studii experimentale (35). Administrarea timp de 3 luni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, a pioglitazonei a dus la reducerea vitezei unde de puls aortice, asociată scăderii proteinei C reactive și creșterii adiponectinei. Deoarece atât scăderea vitezei unde de puls, cât și a proteinei C reactive, nu a fost corelată cu ameliorarea controlului glicemic, s-a sugerat că în cazul glicazonelor, efectul vascular și cel antidiabetic par a fi parțial, independente (36).

Dintre terapiile moderne, preparatul ALT711 (alagebrium) este creditat cu efect direct asupra structurii vasculare. Acest compus poate distruge legăturile formate între moleculele proteice ale produșilor finali de glicare avansată din peretele vascular (37). Produșii finali de glicare avansată, care apar în special în diabetul zaharat, duc la legarea prin conexiuni puternice a fibrelor de colagen, a căror elasticitate se reduce, având ca și consecință creșterea rigidității peretelui arterial (10), dar și a ventriculului stâng (38). Alagebrium este un preparat aflat încă în studiu, dar se pare că rezultatele obținute până în prezent sunt relevante în special la pacienții cu diabet (39).

În concluzie, se poate spune că există argumente convingătoare care susțin creșterea rigidității arteriale în diabetul zaharat de tip 2. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestui proces sunt încă incomplet elucidate. Sub aspect clinic, creșterea rigidității arteriale la un pacient diabetic indică o creștere a riscului său cardiovascular. Principala terapie farmacologică pe care o putem folosi în prezent este reprezentată de vasodilatatoarele utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Medicamentele cu efect direct asupra structurii peretelui arterial sunt încă în stadiu experimental.

BIBLIOGRAFIE

1. Ryden L., Standl E., Bartnik M., et al. – Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
2. Stehouwer C.D., Henry RMI, Ferreira I. – Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologie* 2008; 51:527-539.
3. Grundy S.M. – Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1093-1100.
4. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. – Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:932-943.
5. Yki-Jarvinen H., Westerbaka J. – Insulin resistance, arterial stiffness and wave reflection. *Adv Cardiol* 2007; 44:252-260.
6. Salomaa V., Riley W., Kark J.D. et al. – Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting plasma glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC study, Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1995; 91:1432-1443.
7. Giltay E.J., Lambert J., Elbers J.M., et al. – Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women and by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia* 1999; 42:214-221.
8. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. – Diabetes and vascular disease: physiopathology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108:1527-1532.
9. Aronson D. – Cross-linking of glycosylated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening in aging and diabetes. *J Hypertens* 2003; 21:3-12.
10. Airaksinen K.E., Salmela P.I., Linnaluoto M.K. et al. – Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27:942-945.
11. Schalkwick C.G., Stehouwer C.D. – Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:143-159.
12. de Jager J., Dekker J.M., Kooy A. et al. – Endothelial dysfunction and low grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1086-1093.
13. Matuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. – Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:29-33.
14. Ziemann J., Melenovsky V., Kass D.A. – Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:932-943.
15. Safar M.E., O'Rourke M.F. (eds). – Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension series. Elsevier: Edinburgh, Scotland, 2006.
16. Safar M.E., O'Rourke M.F. – Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200-204.
17. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M. et al. – Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107:2089-2095.
18. van Popele N.M., Elizabeth Hak A., Mattace-Raso F.U. et al. – Impaired fasting glucose is associated with increased arterial stiffness in elderly people without diabetes mellitus: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:397-404.
19. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K. et al. – Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2245-2252.
20. Rema M., Mohan V., Deepa R., Ravikumar R. – Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 2004; 27:1962-1967.
21. Cameron D.J., Bulpitt C.J., Pinto E.S., Rajkumar C. et al. – The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26:2133-2138.
22. Tomiyama H., Hashimoto H., Hirayama Y. et al. – Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose. *Hypertension* 2006; 47:180-188.
23. Tayebjee M.H., MacFadyen R.J., Lip G.Y. – Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension? *J Hypertens* 2003; 21(12):2211-2218.
24. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K. et al. – Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 52:448-452.
25. Strain W.D., Chaturvedi N., Dockery F et al. – Increased arterial stiffness in Europeans and African Caribbeans with type 2 diabetes cannot be accounted for by conventional cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2006; 19:889-896.
26. Schram M.T., Henry RMA, van Dijk RAJM, Kostense P.J., Dekker J.M., Nijpels G., et al. – Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes. The Hoorn Study. *Hypertension* 2004; 43:176-81.
27. Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. – Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592-596.
28. Kizu A., Koyama H., Tanaka S. et al. – Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; 170:87-91.
29. Mahmoud A., Feely J. – Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:65-78.
30. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. – Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225.
31. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. et al. – Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48:80-86.
32. Karalliedde J., Smith A., De Angelis L. et al. – Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51:1617-1623.
33. Smilde T.J., van den Berkmortel F.W., Wollersheim H. et al. – The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:473-480.
34. Takemoto M., Liao J.K. – Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1712-1719.
35. Diep Q.N., El Mabrouk M., Cohn J.S. et al. – Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002; 105:2296-2302.
36. Satoh N., Ogawa Y., Usui T. et al. – Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetes patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26:2493-2499.
37. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguki M. et al. – Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104:1464-1470.
38. Herrmann K.L., McCulloch A.D., Omens J.H. – Glycated collagen cross-linking alters cardiac mechanics in volume-overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284: H1277-H1284.
39. Susic D., Varagic J., Ahn J. et al. – Collagen cross-link breakers: a beginning of a new era in the treatment of cardiovascular changes associated with aging, diabetes, and hypertension. *Curr Drug Target Cardiovasc Haematol Disor* 2004; 4:97-101.