

Современный взгляд на проблему диабетической кардиомиопатии

П.Х. Джанашия, П.А.Могутова*, Н.Г. Потешкина

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» на базе ГКБ № 81 г. Москвы. Москва, Россия

The modern view on diabetic cardiomyopathy

P.Kh. Dzhanashiya, P.A. Mogutova*, N.G. Poteshkina

Russian State Medical University, Moscow City Clinical Hospital No. 81. Moscow, Russia

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с частыми осложнениями и, как результат, высокой инвалидизацией этой категории пациентов. Известно, что СД во много раз увеличивает риск развития сердечной недостаточности. Причиной этого в большом проценте случаев можно считать диабетическую кардиомиопатию (КМП), на формирование которой влияет множество факторов, основным патофизиологическим механизмом которых является инсулинорезистентность. В статье подробно изложены механизмы формирования диабетической КМП и факторы, влияющие на них.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, сахарный диабет, микроангиопатии, макроангиопатии, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия.

Diabetes mellitus (DM) is a serious medico-social problem, due to high risk of its complications and, as a result, high prevalence of disability in DM patients. DM substantially increases the risk of heart failure (HF), mostly because of diabetic cardiomyopathy (DCMP). The development of the latter is influenced by many factors, sharing the main pathophysiological mechanism – insulin resistance. The paper discusses in detail the mechanisms of DCMP development and the principal relevant factors.

Key words: Diabetic cardiomyopathy, diabetes mellitus, microangiopathy, macroangiopathy, endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension.

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только по причине широкой распространенности, но и в связи с частым развитием осложнений и, как результат, высокой инвалидизацией этой категории пациентов. В настоящее время насчитывается > 100 млн. человек, страдающих СД, и с каждым годом их число неуклонно растет [17]. По оценке ВОЗ, число больных СД к 2025г может достигнуть > 300 млн. человек (~ 5% населения земного шара). При этом ~ 90% всех случаев СД составляет СД типа 2 (СД-2) [7].

По результатам Фремингемского исследования СД является независимым и мощным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре смертности больных СД ИБС является самой частой причиной смерти и составляет 40% [14]. 75% смертельных исходов у больных СД обус-

ловлены коронарным атеросклерозом, а 25% – церебральным и периферическим атеросклерозом [2].

По данным этого исследования СД увеличивает риск развития сердечной недостаточности (СН) в 2,4 раза у мужчин и в 5,1 раза у женщин по сравнению с пациентами без СД [37]. Среди обсуждаемых факторов, способствующих развитию СН у больных СД, основным считают ИБС [37]. Другая, не менее важная – артериальная гипертензия (АГ). АГ – самая частая причина СН у больных СД без ИБС и составляет ~ 24% случаев СН [34]. Но есть и третья причина. Она выходит на первый план в том случае, когда появление СН у больных СД объяснить не удается. Это – диабетическая кардиомиопатия (ДКМП).

Термин «диабетическая кардиомиопатия» впервые предложен ~ 30 лет назад, после получения результатов аутопсий небольшого числа пациентов

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: p.mogutova@gmail.com
Тел.: 8-903-700-46-10; 483-89-11

[Джанашия П.Х. – заведующий кафедрой общей терапии ФУВ, Могутова П.А. (*контактное лицо) – врач функциональной диагностики ГКБ № 81 г. Москвы, Потешкина Н.Г. – профессор кафедры].

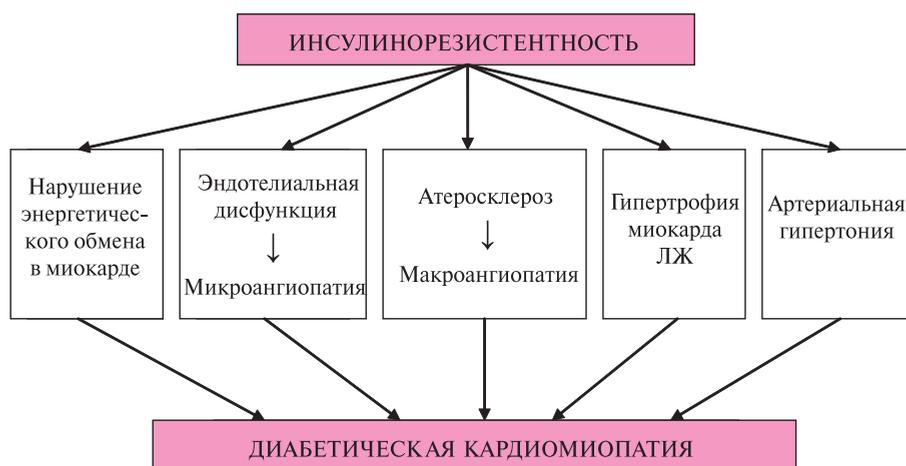


Рис. 1 Инсулинорезистентность – патофизиологическая причина формирования ДКМП.

с СД и диабетической нефропатией, имевших необъяснимую СН в отсутствии ИБС и АГ [53]. Анализ гистологического материала выявил миофибрилярную гипертрофию и диффузный интерстициальный фиброз миокарда [51].

Исследование миокарда умерших от разных причин [52,54] показало, что у больных без СД, миокард выглядел малоизмененным, в то время как при наличии в анамнезе СД-2 обнаруживали ряд особенностей. Внимание исследователей было обращено на выраженную неравномерную гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ). Встречались КМЦ, диаметр которых превосходил диаметр других в 2-3 раза. В то же время находили истонченные, ветвящиеся КМЦ с крупными гиперхромными ядрами лопастной формы. Часто КМЦ были вакуолизированы, встречались околоядерные вакуоли. В большинстве случаев КМЦ выглядели разобщенными, изолированными друг от друга прослойками интерстиция, характерными клеточными элементами которого были макрофаги и фибробласты. Между пучками таких волокон можно было видеть участки сетчатого интерстициального и периваскулярного склероза. Встречались значительные участки жировой ткани, которые иногда занимали > 30% среза биоптата [17].

Было высказано предположение, что в развитии ДКМП ключевую роль играет специфическое состояние КМЦ, связанное с особенностями его метаболизма в условиях нарушенного углеводного обмена.

В настоящее время большинство авторов склоняются к тому, что поражение миокарда при СД – результат сочетания атеросклеротических процессов в коронарных артериях (КА), наличия микроангиопатий и невропатий, свойственных СД [17]. Однако в клинических исследованиях доказано, что тяжелая СН может иметь место у больных СД даже при отсутствии признаков коронарного атеросклероза [17].

Все исследования и дискуссии указывают на то, что в развитии ДКМП играет роль не один, а мно-

жество факторов. Основным патофизиологическим признаком СД-2 служит инсулинорезистентность (ИР) – снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями. Именно ИР запускает каскад патологических процессов, которые приводят к целому ряду осложнений, таких как инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) и др., в т.ч. ДКМП [4] (рисунок 1).

Остановимся на каждом процессе отдельно.

Нарушение энергетического обмена

В миокарде при СД происходит ряд немаловажных изменений, приводящих, в конечном итоге, к ишемии миокарда.

Наиболее достоверным признаком развития ишемии миокарда принято считать появление при нагрузке транзиторных нарушений сегментарной сократимости левого желудочка (ЛЖ) сердца [19]. Рядом исследований доказано, что 30-50% больных СД-2 с транзиторным нарушением локальной сократимости (НЛС) миокарда по данным стресс-эхокардиографии не имеют гемодинамически значимых поражений КА [4]. По данным позитрон-эмиссионной томографии коронарный резерв у больных СД-2 даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных КА на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста [4].

Возникает закономерный вопрос: что же в этом случае может быть причиной НЛС?

Основной причиной ишемии миокарда без выраженного нарушения микроциркуляции (МЦ) являются метаболические нарушения. Среди метаболических расстройств у больных СД главенствующее положение занимают изменения энергетического обмена, обусловленные абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью.

Механическая деятельность миокарда связана с высокой скоростью потребления кислорода, обменом жирных кислот (ЖК) и углеводов [47,57]. В нормальных условиях КМЦ 60-90% всей аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) получает благодаря

процессу окисления свободных ЖК (СЖК) в митохондриях [23,39,41,48,58]. Остальные 10-40% АТФ обеспечиваются митохондриальным окислением пировиноградной кислоты, основное количество которой образуется до этого, в результате анаэробного распада глюкозы в цитоплазме КМЦ. Между обменом глюкозы и обменом СЖК в миокарде существуют устойчивые и очень важные взаимосвязи. Ключевым моментом взаимодействия глюкозы и ЖК является их конкуренция на уровне митохондрий за возможность проведения окислительного фосфорилирования своих промежуточных продуктов. При СД из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови значительно повышено содержание ЖК и увеличено их поступление в клетки миокарда [39,41,48,58]. Создаются условия для массивного проникновения ЖК из цитоплазмы в митохондрии. Усиление окислительного фосфорилирования ЖК и их промежуточные продукты блокируют окислительное фосфорилирование продуктов обмена глюкозы в митохондриях. Таким образом, происходит разобщение процессов гликолиза в цитозоле и окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях.

В миокарде больных СД нарушен транспорт глюкозы в клетку [22,30,44] за счет уменьшения количества белков-переносчиков [31,33,56,57].

Все это снижает количество молекул АТФ, образующихся в результате фосфорилирования глюкозы. Таким образом, гликолитическая продукция АТФ составляет не более 5-10% от общей миокардиальной продукции. В то же время жизнеспособность миокарда зависит не только от общего количества АТФ, но и от обеспеченности энергетическими субстратами конкретных метаболических механизмов. Весьма скромная доля АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для целого ряда процессов, поддерживающих ионный гомеостаз клетки [25,49,60,61].

Нарушение обмена ЖК приводит к растрачиванию запасов энергии, связанных с использованием кислорода [45]. Кислородозатратный тип энергетического обмена еще больше усугубляет ишемию миокарда у больных СД.

Считается, что изменения миокарда на фоне СД, даже в условиях адекватного кровоснабжения кислородом, сопоставимы с таковыми у больных тяжелой ИБС [4]. При СД и ИБС соответствующий комплекс изменений возникает из-за неспособности митохондрий окислить поступающие ЖК. В первом случае – в результате лавинообразного внутримитохондриального поступления ЖК из цитозоля КМЦ, а во втором – в результате резкого снижения поступления в митохондрии кислорода вследствие снижения коронарного кровотока [4]. Вот почему, некоторые авторы предлагают называть нарушение обмена веществ сердечной мышцы при СД «метаболической ишемией миокарда» [4].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и микроангиопатия

По данным крупного, многоцентрового исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [59], в котором приняли участие > 5 тыс. больных с впервые выявленным СД-2; в момент постановки диагноза в большом проценте случаев определялись микрососудистые нарушения или микроангиопатии: снижение зрения и ретинопатия наблюдались в 55% случаев, нефропатия: с микроальбуминурией (МАУ) – в 30% случаев, с протеинурией – в 5-10%.

Известно, что в основе микроангиопатий при СД лежит ЭД, которая является причиной нарушения МЦ, в т.ч. и в миокарде.

ЭД – это состояние, при котором способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда, как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается [10].

В настоящее время установлено, что ИР и ЭД, в т.ч. продукция NO (основного вазодилатора), являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям [10].

Во-первых, гиперинсулинемия (ГИ) в результате ИР способствует уменьшению внутриклеточного калия и повышению кальция и натрия, что значительно увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов [10]. Во-вторых, под действием инсулина, в рамках ГИ, происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелина, тромбоксана А2) и снижение синтеза мощных вазодилаторов (простациклин, NO) [10].

Инсулин содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др.). Все это ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), продукции ими активатора плазминогена-1, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса и, тем самым, усилению процессов сосудистого ремоделирования [10]. В результате сосудистого ремоделирования структура сосудистой стенки нарушается, утолщается базальная мембрана капилляра с уменьшением просвета сосудов. В итоге возникают расстройства МЦ, развивается тканевая гипоксия и нарушается функция органов. Микроангиопатия носит системный характер, при длительном течении болезни и недостаточном контроле гликемии развивается полиорганный недостаток, в т.ч. сердечная [10,13].

Атеросклероз и макроангиопатия

По данным исследования UKPDS [59] к моменту диагностики СД-2 АГ имели 39% пациентов, ИБС, ишемическую болезнь головного мозга и МИ – 25-30%, а ИМ – 8% включенных в исследование.

Несмотря на то, что атеросклеротическое поражение КА не всегда сопутствует ДКМП, тем не менее, частота развития атеросклероза у больных СД-2 крайне высока. Статистические данные тому прямое доказательство: атеросклероз является причиной смерти у 70-75% больных СД, главным образом, за счет нарушения коронарного кровообращения [13]; исследованиями доказано, что ИМ развивается у мужчин в 1,5-2 раза, а у женщин в 3-4 раза чаще, чем у лиц, не страдающих СД, при этом летальность при ИМ на фоне СД в 1,5-2 раза выше [13].

Для СД характерен процесс гликозилирования липопротеидов (ЛП) с образованием модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Как и модифицированные ЛП, образующиеся в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ), гликозилированные ЛНП отличаются меньшим сродством к специфическим В- и Е-рецепторам гепатоцитов, что способствует уменьшению скорости элиминации ЛП.

Гипергликемия повышает атерогенность сывротки крови, т.к. неферментативное гликозилирование влияет на атерогенные фракции липопротеинов (ЛП), снижая их клиренс из кровотока и увеличивая время циркуляции атерогенного компонента. Сами необратимые конечные продукты гликозилирования белков активируют процессы ПОЛ, в т.ч. и ЛНП [13].

Гликозилированные ЛНП вызывают повреждение эндотелия, активируют проникновение моноцитов в интиму артерий, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, а также пролиферацию ГМК, способствуя развитию атеросклероза [15]. Таким образом, ЭД тесно связана со становлением и прогрессированием атеросклеротического процесса [10].

Установлено, что СД приводит к развитию “умеренных” сосудистых стенозов, представленных мягкими или, так называемыми, уязвимыми атеросклеротическими бляшками с большим ядром и непрочной крышкой. Эти бляшки склонны к разрывам и часто осложняются развитием тромбоза КА. Кроме локальных стенозов СД приводит к диффузному поражению дистальных отделов КА.

Таким образом, в большом проценте случаев ДКМП сопровождается истинной ишемией миокарда. Эти процессы могут служить объяснением высокой частоты развития сердечно-сосудистых катастроф у больных СД.

Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертония

До сих пор среди ученых существует полемика: что же является основной причиной гипертрофии миокарда у больных СД?

Существует как минимум три группы (гр.) причин, способствующих гипертрофии миокарда

при СД-2. Во-первых, в ряде исследований было показано: наличие СД, особенно среди женщин, сопровождается увеличением массы ЛЖ даже при отсутствии АГ [29,35]. При этом и ГИ и ИР коррелировали с увеличением массы ЛЖ [46]. Соответственно делается вывод: одна из причин роста сердечной мышцы – есть результат ИР и воздействия ГИ. Дело в том, что в норме белки миокарда ЛЖ постоянно подвергаются распаду и ре-синтезу [62]. По мнению авторов, высокая концентрация инсулина уменьшает количество распадающихся белков сердца [42], что приводит к гипертрофии и, соответственно, увеличению мышечной массы.

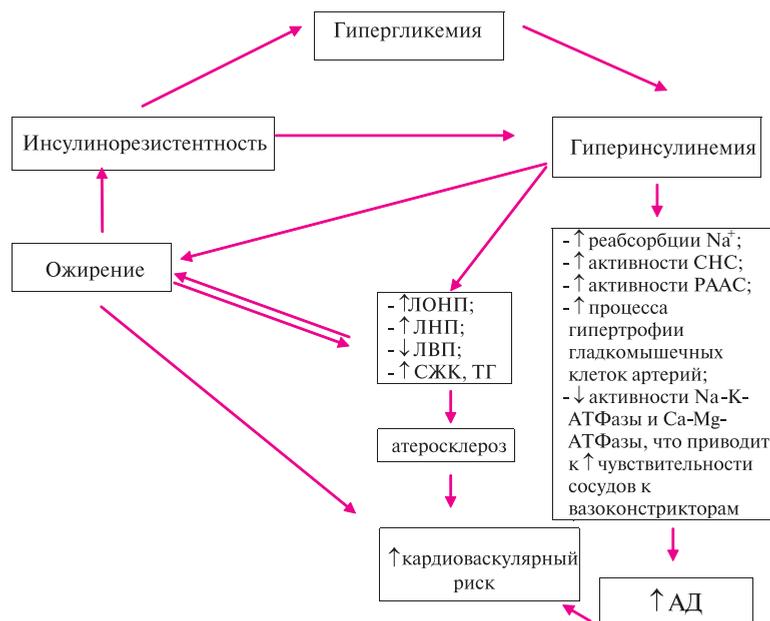
По мнению других авторов [17], одной из непосредственных причин кардиальной гипертрофии у больных СД является гемодинамическое напряжение, в частности при АГ. АГ – частый спутник СД-2 и в 2 раза чаще наблюдается у лиц, страдающих СД, по сравнению с общей популяцией [5,24,55]. В 50-70% случаев появление АГ предшествует нарушению углеводного обмена, которое затем у 40% больных преобразуется в развернутую картину СД-2 [20]. Частота распространения АГ при СД-2 колеблется по разным источникам от 40% до 60% [36] и до 90% [11,27,55].

В этом случае закономерно возникает вопрос: есть ли общая патофизиологическая основа для гипергликемии и АГ?

Действительно, еще в 1988г Reaven G предположил, что в основе этого явления лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к инсулину – ИР (рисунок 2).

ИР приводит к компенсаторной ГИ, которая в свою очередь запускает целый каскад патологических механизмов, приводящих к повышению артериального давления (АД), а именно:

- повышение активности симпатoadреналовой системы, что подтверждается дозозависимым увеличением концентрации норадреналина (НА) плазмы;
- увеличение реабсорбции натрия (Na^+) и воды в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови;
- усиление пролиферации ГМК сосудов, что сужает их просвет;
- блокада активности Na-K-ATФазы и Ca-Mg-ATФазы , что приводит к увеличению внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{++} и повышению чувствительности сосудов к воздействию вазоконстрикторов;
- дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушение синтеза в сосудистой стенке NO , являющегося мощным вазодилататором;
- усиление секреции ангиотензиногена, в результате прекращения подавления инсулином глюко-стимулируемой экспрессии гена ангио-



Примечание: ТГ – триглицериды, СНС – симпатическая нервная система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 2 Инсулинорезистентность – причина АГ.

тензиногена в клетках проксимальных канальцев почек [3,6,32].

В свою очередь, сформировавшаяся стойкая АГ непосредственно способствует развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

Обсуждается и третья гр. причин, принимающая участие в развитии ГЛЖ. Кроме КМЦ в сердце имеются и другие клетки: фибробласты, ГМК сосудов, эндотелиальные клетки, образующие выстилку сосудистой сети и эндокарда. Все они играют определенную роль в развитии кардиальной гипертрофии, поскольку в дополнении к процессам собственного деления и гипертрофии, они могут выделять локальные факторы, стимулирующие процесс гипертрофии миоцитов. К таким факторам относятся НА, секретиремый при симпатической стимуляции, ангиотензин II, продуцируемый фибробластами сердца, и эндотелины, выделяющиеся из клеток эндотелия [17,40].

Снижение тонууса парасимпатической нервной системы приводит к относительному гипертонусу симпатической, что, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации катехоламинов в плазме крови [18]. Доказано, что НА является одним из важных факторов роста КМЦ. В исследованиях обнаружено, что длительная инфузия НА в дозах, не приводящих к АГ, обуславливает увеличение массы миокарда и толщины стенки ЛЖ [17,21]. Известно, что высокие концентрации катехоламинов увеличивают активность ферментов, участвующих в их окислении, и, таким образом, способствуют избыточному образованию свободных радикалов и адренохромов, которые повреждают КМЦ, что, в свою очередь, активизирует фибробласты [17], продуцирующие соединительную ткань.

Изменения в миокарде при СД не ограничиваются только процессом гипертрофии миокарда, происходит

и рост интерстициального компонента. Патологическое накопление коллагеновых фибрилл в интерстиции миокарда может быть результатом как стимуляции фибробластов и увеличения синтеза коллагена, так и уменьшения его деградации. Избыточному накоплению фиброзной ткани в немалой степени способствует подавление активности металлопротеаз (их тканевыми ингибиторами) – семейства ферментов, ответственных за деградацию коллагена. Согласно современным представлениям, ключевую роль в этих процессах играет трансформирующий ростовой фактор- β_1 , вырабатываемый теми же фибробластами (главным образом, под действием ангиотензина II) и обладающий аутокринной и паракринной активностью [17].

Нельзя не упомянуть о двойном влиянии ангиотензина II: с одной стороны – стимуляция пролиферации и синтеза коллагеновых волокон, с другой стороны – кардиотоксическое действие [50], что способствует отложению фиброзной ткани (уже по репаративному типу – развитие соединительной ткани на месте погибших КМЦ).

Другими установленными факторами, стимулирующими синтез коллагена фибробластами, являются тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста-1 [28].

Таким образом, у больных СД-2, независимо от наличия АГ, наблюдается увеличение массы ЛЖ, обусловленное не только гипертрофией КМЦ, но и ростом интерстициального компонента. При этом гемодинамический фактор в виде повышенного АД является одним из множественной палитры факторов, способствующих изменению массы ЛЖ.

И гипертрофия, и рост интерстициального компонента ЛЖ – все это приводит к нарушению его диастолической функции.

Диастолическая дисфункция складывается из двух компонентов: (1) нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ и (2) ухудшение податливости стенок ЛЖ (пассивная релаксация).

Процесс активного расслабления (энергозависимая часть релаксации) определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации, которая, в свою очередь, зависит от афинности белка тропонина С к ионам Ca^{++} , концентрации кальция в цитоплазме и в саркоплазматическом ретикулуме и от скорости работы трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса (Ca^{+} -АТФазы) [1,12,38,43].

Дополнительная гемодинамическая нагрузка (повышение АД) при СД приводит к постепенному снижению плотности Ca^{++} -АТФазы на поверхности саркоплазматического ретикулума, что выявляется уже на стадии компенсаторной гипертрофии КМЦ [26]. Это влечет за собой неполную эвакуацию ионов Ca^{++} из цитозоля, и, как следствие, частичную активацию контрактильных элементов уже в диастолу, а также – нарушение энергетического обеспечения КМЦ [1].

Если активная релаксация целиком определяется свойствами КМЦ, то жесткость миокарда во многом зависит от состояния интерстиция. Избыточный рост интерстициального компонента при СД-2 лежит в основе нарушения пассивных свойств миокарда [1]. Вышесказанное подтверждается результатами многочисленных исследований

диастолической функции у больных СД: независимо от выборки имеет место нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ, и нарушение растяжимости его стенок [8,9,16].

Подавление активности и дефицит Ca^{++} -АТФазы, Na^{+}/K^{+} -помпы, сарколеммального Ca^{++} насоса и Na^{+} - Ca^{++} обменника, а также подавление гликолиза в КМЦ приводит к выраженному переизбытку кальция внутри КМЦ, что, в свою очередь, ведет к нарушению сопряжения электрофизиологических и сократительных процессов [4].

С одной стороны, накопление Ca^{++} провоцирует миокардиальную контрактуру (как один из компонентов нарушения активного расслабления миокарда ЛЖ), с другой – общий дефицит АТФ. Митохондрии начинают активно поглощать избыток Ca^{++} , и, для поддержания электролитного равновесия, активно выкачивают в цитоплазму протоны, в результате расходуется часть синтезированного в них ранее АТФ. Это приводит к уменьшению общего пула АТФ, предназначенного для обеспечения сокращений КМЦ [4]. Происходит нарушение систолической функции.

Таким образом, ДКМП нельзя рассматривать как следствие воздействия отдельных факторов. Напротив, она представляет собой результат влияния нескольких факторов как гемодинамических, так и негемодинамических, в основе которых лежит ИР.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердце 2002; 3(4): 190-5.
2. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце 2004; 3(1): 36-40.
3. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. Леч врач 1999; 7: 32-6.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004; 3(1): 5-8.
5. Джонссон Д., Деркс Ф. Гипертензия и диабет. Диабетогрфия 1995; 2: 4-6.
6. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. Кардиология 1998; 6: 71-81.
7. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом: основные направления лечения. РМЖ 2001; 9(24): 1132-6.
8. Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Укр тер ж 2005; 3: 62-6.
9. Машина Т.В. Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии и ремоделирования сердца больных сахарным диабетом типа 2. Автореф дис канд мед наук Ульяновск 2006.
10. Метаболический синдром. Под ред Г.Е. Ройтберга. Москва «МЕДпресс-информ» 2007; 224 с.
11. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Сердце 2004; 3(1 (13)): 13-6.
12. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1998; 3: 56-61.
13. Оруджева С.А., Звягин А.А. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Опасности анестезии и возможности анестезиологического обеспечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Нов анестезиол и реаниматол 2006; 3: 1-19.
14. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем. Сердце 2004; 3 (1(13)): 9-12.
15. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва «Бином» 2003; 856 с.
16. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И. Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и гипертонической болезнью. Вятский мед вестн 2005; 3-4: 24-9.
17. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва «Медицина» 2002; 415 с.
18. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. Клиника диабетической невропатии. РМЖ 1998; 6(12): 797-801.
19. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. Кардиология 1999; 3: 4-10.
20. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения. Артер гиперт 2001; 3(2): 83-6.
21. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. Кардиология СНГ 2003; 1(1): 13-8.

22. Barrett EJ, Schwartz RG, Francis CK, et al. Regulation by insulin of myocardial glucose and fatty acid metabolism in the conscious dog. *J. Clin Invest* 1984; 74: 1073-9.
23. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemia heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 217-38.
24. Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-58.
25. Cross H, Radda G, Clarcke K. The role of Na^+/K^+ ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a ^{31}P , ^{23}Na and ^{87}Rb NMR spectroscopic study. *Magn Reson Med* 1995; 34: 673-85.
26. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca^{2+} ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 554-64.
27. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
28. Fine A. The effect of transforming growth factor- β on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1987; 262: 3897-902.
29. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-91.
30. Garland PB, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. X. Effects of alloxan-diabetes, starvation, hypophysectomy and adrenalectomy and of fatty acids, ketone bodies and pyruvate on the glycerol output and concentrations of free fatty acids, long-chain fatty acyl coenzyme A, glycerol phosphate and citrate cycle intermediates in rat hearts and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 678-87.
31. Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, et al. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1993; 264: 837-44.
32. Grandi AM, Gaudio G, Fachinetti A, et al. Left ventricular diastolic function in lean and obese hypertensives: influence of hyperinsulinaemia and family history of hypertension. XVIII Congress of the European Society of Cardiology 1996. Birmingham, UK. CD Conifer Information System: 1886.
33. Hall JL, Sexton W, Stanley WC. Differential regulation of myocardial glucose transporters with exercise training in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Appl Physiol* 1995; 78: 76-81.
34. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 8: 107-15.
35. Howard BV, Cowan LD, Go O, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular risk factors in women. *Diabetes Care* 1998; 14: 1258-65.
36. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS I: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors or cardiovascular disease. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
37. Johnstone MT, Veves A. Diabetes and Cardiovascular Disease. Totowa: Humana Press 2005; 641 p.
38. Katz AM. Physiology of the Heart (4 edit.). New York: Raven Press 2005; 640 p.
39. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 321 p.
40. Mayer NJ, Rubin SA. The molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 238-45.
41. McGarry JD, Mills SE, Long CS, et al. Observations on the affinity for carnitine, and malonyl-CoA sensitivity, of carnitine palmitoyltransferase I in animal and human tissues. *Biochem J* 1983; 214: 21-8.
42. McNulty P, Louard R, Deckelbaum L, et al. Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. *Circ* 1995; 92: 2151-6.
43. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325: 625-32.
44. Morgan HE, Cadenas E, Regan DM. Regulation of glucose uptake in muscle. II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats. *J Biol Chem* 1961; 236: 262-8.
45. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413-59.
46. Ohya Y, Abe I, Fujii K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996; 27: 729-34.
47. Opie LH. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH, ed. The Heart. Physiology, from cell to circulation. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 295.
48. Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. *Am Heart J* 1968; 76: 685-9.
49. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990; 66: 344-54.
50. Ratajska A, Campbell S, Sun Y, et al. Angiotensin II associated cardiac myocyte necrosis: Role of adrenal catecholamines. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 684-90.
51. Regan TJ, Lyons MM, Ahemd SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-99.
52. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol* 1991; 7: 287-94.
53. Rubler S, Dlugash J, Zetal Yuceoglu Y. New type of cardiomyopathy associated with diabetes glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
54. Sadoshima J, Zumo S. Molecular characterization of Angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circulat Res* 1993; 73: 412-23.
55. Sowers J, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: emerging therapeutic perspectives. *Cardiovasc Drug Rev* 1995; 13: 149-210.
56. Stanley WC, Hall JL, Smith KR, et al. Myocardial glucose transporters and glycolytic metabolism during ischemia in hyperglycemic diabetic swine. *Metabolism* 1994; 43: 61-9.
57. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243-57.
58. Taegtmeier H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cordiol* 1994; 19: 59-113.
59. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study. *BMJ* 2000; 321: 405-13.
60. Weiss JN, Lamp ST. Cardiac ATP-sensitive K^+ channels: evidence for preferential regulation by glycolysis. *J Gen Physiol* 1989; 94: 911-35.
61. Wilson JS. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121: 158-71.
62. Young LH, McNulty PH, Morgan C, et al. Myocardial protein turnover in patients with coronary artery disease. Effect of branched chain amino acid infusion. *J Clin Invest* 1991; 87: 554-60.

Поступила 30/11-2009