

Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом

Г.Б.Дорофеева^{✉1}, И.В.Дорофеев²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

²СПб ГБУЗ Городская больница №26. 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа метаболических расстройств, характеризующаяся гипергликемией, микро- и сердечно-сосудистыми осложнениями. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число больных СД прогрессивно увеличивается. Ежегодно СД развивается у 7 млн человек, и ежегодно 3,8 млн умирают от причин, связанных с СД.

Наиболее значимым фактором, ведущим к повреждению сердечной мышцы при СД, становится гипергликемия, способствующая поражению миокарда. В настоящее время механизмы эндотелиальной дисфункции при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада ангиопротективного фактора – оксида азота вследствие оксидативного стресса. Доказано существование еще одного мощного фактора, ухудшающего кардиальный прогноз пациентов с СД, – диабетической кардиомиопатии. Длительное течение СД приводит к развитию не только атеросклероза коронарных артерий, диабетической кардиомиопатии, но и вегетативной нейропатии сердца и сосудов. Многими исследованиями было доказано, что нарушения в секреции инсулина и чувствительности к нему становятся важными детерминантами СД и нарушенной толерантности к глюкозе. Достижение целевых уровней гликемии, близких к недиабетическому статусу, приводит к значительному снижению развития микро- и макрососудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция эндотелия, диабетическая кардиомиопатия, вегетативная нейропатия сердца и сосудов, контроль гликемии.

✉DorofeevaGB@yandex.ru

Для цитирования: Дорофеева Г.Б., Дорофеев И.В. Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 77–80.

The relationship between metabolic disorders and insulin resistance in patients with diabetes mellitus

G.B.Dorofeeva^{✉1}, I.V.Dorofeev²

¹I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

²Clinical Hospital №26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostushko, d. 2

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous group of metabolic disorder characterized by hyperglycemia, micro- and cardiovascular complications. According to the data of International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with DM has been progressively increasing. DM can be determined in 7 million people and 3.8 million of them die annually from the causes associated with DM. The most significant factor leading to heart muscle damage in case of DM is hyperglycemia that can damage the myocardium. The mechanisms of endothelial dysfunction in patients with DM are associated with the synthesis reduction and the amplification of the angioprotective factor disintegration (nitric oxide) due to oxidative stress, nowadays. There is an existence of another important factor – diabetic cardiomyopathy, which can affect the cardiac prognosis in patients with DM. Long-lasting DM leads not only to the development of coronary arteries atherosclerosis, diabetic cardiomyopathy, but also to autonomic neuropathy affecting the heart and blood vessels. Many studies showed that disinsulinism and impaired insulin sensitivity were important determinants of DM and impaired glucose tolerance. The achievement of target glycemic levels close to nondiabetic status would bring to the significant reduction of the micro- and macrovascular complications development.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, cardiovascular disease, dysfunction of endothelium, diabetic cardiomyopathy, vegetal autonomic neuropathy involving the heart and blood vessels, control of glycemia.

✉DorofeevaGB@yandex.ru

For citation: Dorofeeva G.B., Dorofeev I.V. The relationship between metabolic disorders and insulin resistance in patients with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 77–80.

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа метаболических расстройств, характеризующаяся гипергликемией, микро- и сердечно-сосудистыми осложнениями. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число больных СД прогрессивно увеличивается. Ежегодно СД развивается у 7 млн человек, и ежегодно 3,8 млн умирают от причин, связанных с СД. При этом нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) имеют более 10% населения. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. предполагается увеличение числа пациентов до 552 млн человек, из них более 90% будут лица с СД типа 2, что позволило ВОЗ назвать распространенность диабета «неинфекционной эпидемией» [1–3]. СД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

ССЗ – основная причина смертности пациентов с СД типа 2. На момент верификации диагноза СД типа 2 более 1/2 больных уже страдают ишемической болезнью сердца, при этом ее течение зависит от длительности СД и часто протекает бессимптомно [1]. Наиболее значимым фактором, ведущим к повреждению сердечной мышцы при СД, является гипергликемия, способствующая

поражению миокарда и усиливающая отрицательное влияние других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [1–3]. S.Haffner и соавт. (1998 г.) показали, что большая распространенность атеросклероза среди лиц с СД начинается до клинической манифестации диабета [4, 5].

СД и НТГ – важные детерминанты клинических и субклинических ССЗ. Среди больных СД по сравнению с остальной популяцией присутствуют большая распространенность атеросклероза, повышенный риск тромбообразования, снижения фибринолиза, гликозилирования белков, усиленный воспалительный ответ – эти факторы приводят к развитию дисфункции эндотелия и создают риски развития ССЗ [6]. L.Kuller и соавт. в Cardiovascular Health Study было показано, что пациенты с диабетом имеют повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности, а также большее распространение проявлений субклинических ССЗ по сравнению с лицами без диабета [7, 8]. Кроме локальных стенозов, СД приводит к диффузному поражению дистальных отделов коронарных артерий (КА). Таким образом, вследствие атеросклероза КА следует говорить об анатомической ишемии миокарда при СД [9].

Метаболическая ишемия миокарда

Кроме ускоренного развития атеросклероза, доказано существование еще одного мощного фактора, ухудшающего кардиальный прогноз больных СД, – **диабетической кардиомиопатии (метаболическая ишемия миокарда)**. В ее развитии имеют значение не только ухудшение кровоснабжения миокарда из-за микроангиопатий, но и специфическое состояние кардиомиоцита, связанное с особенностями его метаболизма в условиях дефицита инсулина и гипоксии [9].

В основе нарушенного метаболизма миокарда при СД лежат увеличение потребления миокардом в качестве источника образования энергии в цикле Кребса свободных жирных кислот (СЖК) и кетоновых тел, а также уменьшение окисления глюкозы. Поскольку окисление СЖК уступает окислению глюкозы по своей экономичности, потребность миокарда в кислороде при этом возрастает. Важное значение имеет накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК – ацетилкофермента А, ацилкарнитина и др. Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличение образования циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, приводящей к гибели кардиомиоцита и снижению сократительной активности сердечной мышцы [4, 5, 10].

При оценке связи между длительностью СД и аритмиями сердца не устанавливается прямая зависимость, однако количество и спектр аритмий зависят от тяжести диабета и степени выраженности кардиомиопатии. При оценке вариабельности сердечного ритма имеется прямая зависимость между выраженностью патологических изменений в миокарде и снижением вариабельности сердечного ритма, указывающего на гиперактивность симпатической нервной системы, что является неблагоприятным фактором возникновения нарушений ритма и проводимости сердца, в том числе жизнеугрожающих аритмий [11].

Эндотелиальная дисфункция при СД

В настоящее время механизмы эндотелиальной дисфункции (ЭД) при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – оксида азота вследствие оксидативного стресса [12].

Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходят повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина-1, тромбоксана А₂ – и уменьшение секреции таких мощных вазодилаторов, как простагландин и оксид азота [12, 13].

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов и служит основой развития атеросклеротических изменений в интиме сосуда, способностью регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Механизм повреждения сосудистого эндотелия признается многими авторами и является первичным в развитии диабетической ангиопатии. Эритроциты, содержащие гликозилированный гемоглобин (HbA1c), обладают измененным поверхностным s-потенциалом, что приводит к стазу, агглютинации эритроцитов. Результатом данных процессов становится микротромбоз, создающий местную циркуляторную и гемическую гипоксию, активацию

перекисного окисления липидов с повреждением цитоплазматических мембран эндотелиальных клеток [12, 13].

В высоких концентрациях глюкоза активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу С, вызывающую увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [2, 3, 12, 14]. Также в высоких концентрациях глюкоза оказывает непосредственное токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов. Подобное влияние может вести к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза [2, 3, 12, 14].

Макроангиопатии при СД типа 2 характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистой патологии, выраженность которой напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и степенью компенсации углеводного обмена [2, 3, 8, 12].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [32, 36]. Конечные продукты гликозилирования – самостоятельные атерогенные факторы, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток [2, 3, 12–15].

ЭД – один из самых ранних признаков поражения сосудов у пациентов с СД и может быть обнаружена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [15]. Она имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Несмотря на то что связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [15–17].

Вегетативная нейропатия сердца и сосудов

Длительное течение СД приводит к развитию не только атеросклероза КА, диабетической кардиомиопатии, но и **вегетативной нейропатии сердца и сосудов**, характеризующейся диффузным поражением вегетативной нервной системы в виде дегенерации терминалей и рецепторов вегетативных ганглиев и нервов [18].

Диабетическая микроангиопатия может изменить метаболизм синусового узла, проводящей системы сердца и стать причиной развития нарушений ритма и проводимости. Диабетическая нейропатия коронарных сосудов лежит в основе дисфункции тонических свойств КА, приводящих к нарушению кровоснабжения разных отделов миокарда. С развитием кардиальной автономной нейропатии связывают синдром электрической нестабильности миокарда. Усиление влияния парасимпатической нервной системы оказывает протекторный эффект от развития тахикардий, и наоборот, увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы оказывает аритмогенный эффект [18–20].

Типичными проявлениями кардиальной диабетической нейропатии становятся постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, повышенный риск

возникновения сердечных аритмий, удлинение интервала QT, а также осложнения во время анестезии в виде немотивированной остановки дыхания и сердца [18–20].

По данным ряда исследователей, эволюция автономных дисфункций начинается с симпатической нервной системы, далее присоединяются признаки поражения парасимпатической нервной системы. Обратного развития в данном процессе не описано. При этом отмечается адаптационная рефлекторная реакция сердечно-сосудистой системы на воздействие разных факторов, в том числе физическую нагрузку, переход из горизонтального в вертикальное положение [18–21].

Инсулинорезистентность при СД

Многими исследованиями было доказано, что нарушения в секреции инсулина и чувствительности к нему являются важными детерминантами СД и НТГ. Вместе с тем инсулинорезистентность – это состояние, которое трудно оценить количественно. Определение только уровня глюкозы плазмы натощак и инсулина дает важную, но ограниченную информацию относительно функции β -клеток и действия инсулина. На сегодняшний день проведено не так много исследований, использующих для оценки инсулинорезистентности «золотой стандарт» – эугликемический гиперинсулиновый клэмп-тест, данный метод мало доступен в повседневной клинической практике вследствие того, что он трудоемкий и дорогостоящий. К тому же он не является физиологическим методом и не дает возможности оценить функцию β -клеток. Гипергликемический клэмп-тест может быть применен для оценки функции β -клеток, но ограничен своей нефизиологичностью и необходимостью моделирования [8, 22, 23].

Достижение целевых уровней гликемии, близких к недиабетическому статусу, приводит к значительному снижению развития микро- и макрососудистых осложнений. Интенсивный гликемический контроль и как результат – снижение уровня HbA1c оказывают положительный эффект на развитие макрососудистых осложнений СД, однако проведенные исследования показали, что правильность данного положения более применима к СД типа 1.

В клинической практике могут быть оценены одновременно чувствительность к инсулину, функция β -клеток и печеночная экскреция инсулина в результате проведения внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ), перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) или теста со стандартным бустом [24–27]. ПГТТ, без сомнения, является более физиологичным тестом по сравнению с ВГТТ. Для ВГТТ уровни глюкозы и инсулина должны быть измерены в течение как минимум 3 ч. По сравнению с этим ПГТТ дает возможность оценить секрецию и действие инсулина за более короткое время (2 ч) и с применением меньшего количества образцов. В качестве моделей оценки чувствительности к инсулину, инсулинорезистентности и функции β -клеток предложено использовать индексы инсулинорезистентности – НОМА (Homeostatic model assessment), индекс Quicki (Quantitative insulin-sensitivity check index) или Matsuda-индекс [28–31]. Применение индекса Matsuda во время проведения ПГТТ более предпочтительно для определения чувствительности к инсулину, чем обычного НОМА-индекса, так как он имеет более высокую степень корреляции с эугликемическим гиперинсулиновым клэмп-тестом, большую чувствительность и динамичность. Quicki-индекс также позволяет оценить тощаковую чувствительность к инсулину.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия отмечаются многими авторами как предиктор развития ССЗ [32–36]. Сигнальные механизмы действия инсулина на сосудистый эндотелий имеют много общего с механизмами действия инсулина в скелетной мускулатуре и жировой ткани [36, 37] Инсулинорезистентность может

обеспечить патофизиологическое связующее звено между диабетом, ожирением и ССЗ [36, 38]. Влияние на негликемические факторы риска, сопутствующие СД типа 2, такие как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, достоверно снижает частоту микро- и сердечно-сосудистых осложнений.

Принципы терапии

В соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2015 г.) лечение СД типа 2 должно основываться на положительных эффектах 4 определяющих элементов:

- 1) грамотном питании;
- 2) увеличении физической активности;
- 3) применении сахароснижающих препаратов;
- 4) обучении пациента и самоконтроле гликемии [1].

Использование перечисленных нефармакологических и фармакологических методов терапии составляет общую стратегию по максимальному снижению риска прогрессирования СД, развития ССЗ и их осложнений. При составлении индивидуального плана лечения больного необходимо соблюдать принцип мультидисциплинарного подхода, включающего привлечение врачей нескольких специализаций – терапевта, эндокринолога, диетолога, тренера по физическим нагрузкам. Кроме того, очень важно обучение пациентов, без которого самоконтроль гликемии и модификация образа жизни не будут реализованы в полной мере.

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального пользования [1]. Пример такого прибора – удобный в применении глюкометр Контур ТС (Contour TS), показавший себя надежным помощником как пациентов, так и их врачей. В приборе Контур ТС используется технология «без кодирования»: код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор. Также прибор Контур ТС удобен в обращении, имеет большой экран, непродолжительное время до получения результата измерения – 8 с; для проведения исследования требуется маленькая капля крови (0,6 мкл). В тест-полосках используется фермент, предотвращающий влияние на результат неглюкозных сахаров, медикаментов (например, ацетилсалициловой кислоты), высокого уровня мочевой кислоты. Точности измерения гликемии способствует функция распознавания «недозаполнения» полоски.

Заключение

Современные знания о негативном влиянии гипергликемии на состояние миокарда, стенок сосудов, вегетативной нервной системы позволяют не только разрабатывать направления терапии, снижающие риск прогрессирования СД и развития его осложнений, но и составлять индивидуальные программы помощи пациентам. Такие программы должны включать нефармакологические (обучение и самоконтроль гликемии, модификация образа жизни) и фармакологические методы, сочетание которых составляет общую стратегию по максимальному снижению риска прогрессирования заболевания.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-е изд. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. 7-e izd. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (1S): 1–112. [in Russian]
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. Клини. медицина. 2005; 28: 62–8. / Ametov A.S., Demidova T.Yu., Kosykh S.A. Sintez oksida azota v endotelii sosudov u bol'nykh SD 2-go tipa. Klin. meditsina. 2005; 28: 62–8. [in Russian]

3. Джахангиров Т.Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. Кардиология. 2005; 10: 55–61. / Dzhakhangirov T.Sh. Sakharnyi diabet kak problema sovremennoi kardiologii. Kardiologiya. 2005; 10: 55–61. [in Russian]
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
5. Haffner SM, Stern MP, Hazuda H et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893–8.
6. Lewis HK, Velentgas P, Brazilin J. Cardiovascular Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823–9.
7. Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164–79.
8. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1979; 237: E214–E223.
9. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. / Sokolov E.I. Diabeticheskoe serdtse. М., 2002; s. 64–5; 68, 330–54; 416. [in Russian]
10. Rodrigues B et al. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *B Mol Cell Biochem* 1998; 180 (1–2): 53–7.
11. Никитина О.В. Вариабельность сердечного ритма и результаты мониторинга артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. / Nikitina O.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma i rezul'taty monitorirovaniia arterial'nogo davleniia u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2004. [in Russian]
12. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Мед. науки. 2011; 7: 248–25. / Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Znachenie disfunktsii endoteliia u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Med. nauki. 2011; 7: 248–25. [in Russian]
13. Затеищikov Д.А., Минущкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС. Кардиология. 2000; 6: 56–9. / Zateishchikov D.A., Minushkina L.O., Kudriashova O.Yu. Funktsional'noe sootnoshenie endoteliia u bol'nykh AG i IBS. Kardiologiya. 2000; 6: 56–9. [in Russian]
14. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца. Клиническая фармакология и терапия. 2004; 5: 78–81. / Kremneva L.V., Shalaev S.V. Interleikin-6 i molekuly kletochnoi adgezii: sviaz' s faktorami riska i prognozom ishemicheskoi bolezni serdtsa. Klin. farmakologiya i terapiia. 2004; 5: 78–81. [in Russian]
15. Storey AM, Perry CJ, Petrie JR. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Br J Diab Vasc Dis* 2001; 1 (Issue 1): 22–7.
16. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biol Med* 2000; 28: 1379–86.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001; 9: 22–6. / Shestakova M.V. Disfunktsiia endoteliia – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? RMZh. 2001; 9: 22–6. [in Russian]
18. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 2005; 1: 4–9. / Gurevich M.A. Osobennosti patogeneza i lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa, serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertonii u bol'nykh sakharnym diabetom. Klin. meditsina. 2005; 1: 4–9. [in Russian]
19. Шкляева Л.Н. Особенности вегетативной регуляции у больных артериальной гипертензией с ортостатическими нарушениями на фоне сахарного диабета 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. / Shklyeva L.N. Osobennosti vegetativnoi regulatsii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei s ortostaticheskimi narusheniami na fone sakharnogo diabeta 2 tipa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2004. [in Russian]
20. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. / Sokolov E.I. Diabeticheskoe serdtse. М., 2002; s. 64–5; 68, 330–54; 416. [in Russian]
21. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами а-липовой кислоты. Пробл. эндокринологии. 2005; 3: 22–33. / Balabolkin M.I. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskoi neiropatii i vozmozhnost' ego korektsii preparatami a-lipovoi kisloty. Probl. endokrinologii. 2005; 3: 22–33. [in Russian]
22. Cobelli C, Toffolo GM et al. Assessment of b-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1–E15.
23. Dalla Man C, Caumo A, Cobelli C. The oral glucose minimal model: estimation of insulin sensitivity from a meal test. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 419–29.
24. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1979; 236: E667–E677.
25. Toffolo G, Campioni M, Basu R et al. A minimal model of insulin secretion and kinetics to assess hepatic insulin extraction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E169–E176.
26. Toffolo G, De Grandi F, Cobelli C. Estimation of b-cell sensitivity from intravenous glucose tolerance test C-peptide data. Knowledge of the kinetics avoids errors in modeling the secretion. *Diabetes* 1995; 44: 845–54.
27. Matthews DR, Hosker JP et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–95.
29. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–10.
30. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–70.
31. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952–7.
32. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574–8.
33. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–7.
34. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.
35. Montagnani M, Quon MJ. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 285–92.
36. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal* 1999; 11: 563–74.
37. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 83–8.
38. Holman RR et al. UKPDS 80. *N Engl J Med* 2008; 359.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорофеева Гулистан Бешимовна – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: DorofeevaGB@yandex.ru
Дорофеев Иван Васильевич – врач хозрасчетного отделения СПб ГБУЗ ГБ №26