

Может ли уровень глюкозы быть критерием тяжести энергетического дефицита в миокарде при прогрессировании коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца?

И.А. Телкова

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Could glucose level be a marker of myocardial energy deficit severity in progressing coronary insufficiency among patients with coronary heart disease?

I.L. Telkova

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить возможные механизмы изменений показателя гликемии у больных ишемической болезнью сердца при прогрессировании коронарной недостаточности.

Материал и методы. Обследованы 108 мужчин в возрасте $48,7 \pm 6,5$ лет; из них 19 — с прогрессирующей стенокардией без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, 74 — с острым ИМ (ОИМ) и 15 здоровых мужчин — группа контроля. После верификации диагноза в крови определяли содержание глюкозы глюкозурическим методом и инсулина радиоиммунным методом. В зависимости от уровня гликемии анализировали клиническое течение заболевания, исходы, состояние инсулинорезистентности (ИР) и инсулинопродукции.

Результаты. К моменту развития острого коронарного синдрома у всех больных нарастает ИР, и продукция инсулина компенсаторно повышается, достигая порой 5-кратного увеличения. При формировании ОИМ у 44,4 % больных манифестирует гипергликемия (ГГ), которая тесно сопряжена с тяжестью повреждений миокарда и неблагоприятным прогнозом.

Заключение. ГГ является метаболическим маркером тяжести энергетического дефицита в миокарде и нарушений его эндокринной регуляции. Длительная некорригированная ИР снижает компенсаторные возможности продукции инсулина, способствует развитию внутриклеточной инсулиновой недостаточности и гибели кардиомиоцитов. Уровень глюкозы у больных ИБС может быть информативным диагностическим критерием состояния энергетического метаболизма миокарда при прогрессировании коронарной недостаточности и развитии ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия, гипогликемия, энергетический метаболизм, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Aim. To study possible mechanisms of glycemia changes in patients with coronary heart disease (CHD) and progressing coronary insufficiency.

Material and methods. In total, 108 men aged $48,7 \pm 6,5$ years were examined: 19 with progressing angina without previous myocardial infarction (MI), 74 with acute MI (AMI), and 15 healthy men as controls. After diagnosis verification, glucose and insulin levels were measured by glucosuric and radio-immune methods, respectively. According to glycemia level, clinical course, outcomes, insulin resistance (IR) and insulin production were analysed.

Results. Acute coronary syndrome development was associated with increased IR and compensatory increase in insulin production, up to five-fold elevation of the latter. AMI development was characterized by hyperglycemia (HG) in 44,4 % of the patients, which correlated with myocardial damage severity and adverse prognosis.

Conclusion. HG could be regarded as a metabolic marker of myocardial energy deficit severity and myocardial endocrine dysregulation, possibly due to increased IR in ischemia. Long-term non-corrected IR decreases compensatory potential of insulin production, increases intracellular insulin deficit and cardiomyocyte death. This process is reflected by transient HG in AMI patients. Therefore, in CHD patients, glycemia could be an informa-

tive diagnostic criterion of myocardial energy metabolism in progressing coronary insufficiency and MI development.

Key words: Myocardial infarction, hyperglycemia, hypoglycemia, energy metabolism, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Неоднородность содержания глюкозы в крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с острым коронарным синдромом (ОКС) и, в первую очередь, ее повышение, — явление, давно отмеченное клиницистами [1–3]. В последние годы в ряде работ показана неблагоприятная прогностическая значимость гипергликемии (ГГ) в исходах ОКС [4–8]. В стремлении объяснить появление преходящей ГГ при ОКС исследователи сходятся во мнении, что это, прежде всего, одно из ранних проявлений инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД) [9–11]. Вместе с тем в настоящее время установлено, что ИБС, равно как и артериальная гипертензия, — заболевания, неразрывно связанные с ИР [12–15]. Тем не менее, ГГ пока не входит в перечень симптомов, патогномоничных для клинических проявлений и осложнений ИБС, т. к. причины и механизмы ее кратковременного появления при ОКС остаются неясными. В этой связи не совсем понятна диагностическая ценность ГГ, а потому — и выбор терапевтической тактики у таких больных [9].

Цель этого исследования — изучить возможные механизмы изменений показателя гликемии у больных ИБС при прогрессировании коронарной недостаточности.

Материал и методы

В определении ОКС руководствовались рекомендациями Американской ассоциации сердца и Всероссийского научного общества кардиологов, согласно которым это состояние подразумевает совокупность клинических симптомов, соответствующих проявлениям нестабильной стенокардии — впервые возникшей либо прогрессирующей стенокардии (ВВС/ПС), либо острого инфаркта миокарда (ОИМ) [16, 17].

В исследовании участвовали 108 мужчин; из них 19 поступили с ВВС/ПС (без ИМ в анамнезе) и 74 — с ОИМ. Остальные 15 здоровых мужчин составили группу контроля (ГК). Исходы заболевания в группе ОИМ отслеживались в течение 5 лет. Возраст обследованных составил 34–59 лет (средний возраст $48,7 \pm 6,5$).

Методы исследования включали верификацию диагноза согласно рекомендациям [17]; выполняли диагностические коронароангио- и вентрикулографию по методу Judkins M 1967 и ультразвуковое исследование сердца. Оценивали толерантность к физической нагрузке (ТФН) с помощью велоэргометрического теста (ВЭМ-тест) по методу непрерывной, ступенчато возрастающей ФН с мощностью каждой ступени 25 Вт и длительностью 5 мин. При поступлении в клинику и спустя неделю в венозной крови больных определяли содержание глюкозы глюкозурическим методом. У части пациентов после стабилизации ОКС выполнялся тест толерантности к

глюкозе (ТТГ). За нормальные показатели принимали 5,55–6,1 ммоль/л натощак и $\leq 7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки водным раствором глюкозы (75 г) per os. Содержание инсулина определяли в сыворотке венозной крови — его базальный уровень, на пороговой мышечной нагрузке при выполнении ВЭМ-теста, индуцировавшего коронарную и миокардиальную недостаточность, и при выполнении ТТГ.

Из кубитальной вены (после ночного отдыха и голодания в течение 14 ч) в положении пациента сидя забирали кровь в коническую пробирку с 8.00 до 9.00 утра. После отстаивания в течение 1 ч при комнатной температуре кровь центрифугировали со скоростью 2700 об/мин, отделившуюся сыворотку расщепляли в пластиковые пробирки и замораживали до температуры -20°C . Использовались радиоиммунные наборы производства США (Insulin RIA DSL-1600, и C-peptide of insulin RIA DSL-7000), Чехии (фирма “Immunotech”) и Беларуси.

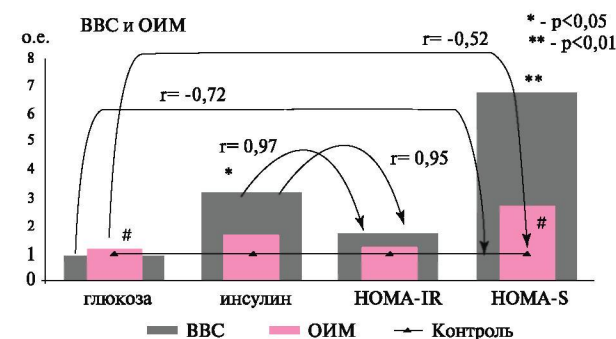
Для оценки степени ИР и состояния инсулинопродуцирующей функции рассчитывались индексы продукции инсулина и ИР:

$\text{HOMA-S} = [(20 \cdot I_0) / (G_0 - 3,5)]$ и $\text{HOMA-IR} = [(I_0 \cdot G_0) / 22,5]$ по Matthews DR 1985, соответственно, где I_0 — базальный уровень инсулина, G_0 — уровень глюкозы натощак.

Протокол исследований был согласован с региональным этическим комитетом.

В исследование не включали лиц с СД, нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), ожирением и другими эндокринопатиями в анамнезе, а также с тяжелой сопутствующей патологией.

Статистическая обработка осуществлялась параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA-6. Данные представлены в виде значений среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Рассчитывалась достоверность различий по t-критерию Стьюдента для независимых количественных переменных [18]. За достоверность различий принимали $p < 0,05$.



Примечание: данные представлены в виде отношений показателей при клинических состояниях к контролю (о.е.); r — коэффициент корреляции между показателями; p — достоверность различий; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Рис. 1. Уровни инсулина и состояние инсулинопродуцирующей функции у больных ВВС и при развитии ОИМ.

Таблица 1

Показатели уровней инсулина, состояния ИР и инсулинопродуцирующей функции у больных ИМ в зависимости от содержания глюкозы в остром периоде заболевания

Показатели/количество	Гипогликемия (n=8)	Изогликемия (n=35)	ГГ (n=32)	ГК (n=15)
Глюкоза в остром периоде ИМ (мМоль/л)	3,33±0,41	5,05±0,59	8,06±2,25* °	5,02±0,6
Стабильный уровень глюкозы (мМоль/л)	4,79±0,85	4,82±0,44	4,66±0,66	5,10±0,10
Инсулин (мкЕд/дл)	10,45±9,04 °	18,96±15,02*	14,89±10,0	7,72±0,52
НОМА-IR (у.е.)	2,41±2,35*	3,98±3,28** °	3,23±2,04**	1,75±0,44
НОМА-S (у.е.)	270,6±306,7**	310,92±284,09** °	534,29±699,77** °	96,25±65,8

Примечание: * - достоверность различий между ГК и клиническими группами; ° - достоверность различий между клиническими группами; *, ° - $p < 0,05$; **, ° - $p < 0,01$.

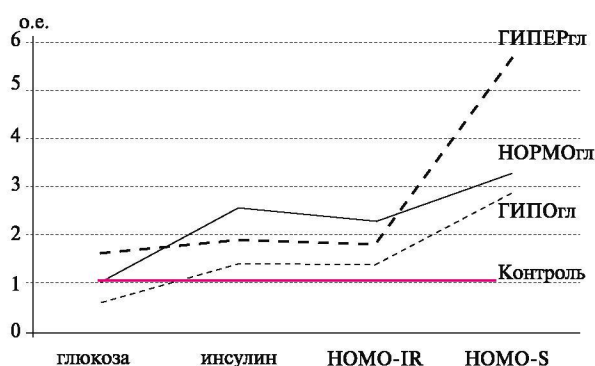
Результаты

У всех пациентов с ВВС либо НС без ИМ в анамнезе уровень глюкозы находился в интервале 3,5–5,5 мМоль/л (в среднем $4,55 \pm 1,43$ мМоль/л). При этом у 100 % больных содержание инсулина превышало контрольный уровень ($7,72 \pm 0,52$ мкЕд/дл) и находилось в пределах 8,0–84,8 мкЕд/дл (в среднем $15,2 \pm 13,0$ мкЕд/дл), а индекс НОМА-IR увеличивался в 2 раза (таблица 1). Согласно расчетам индекса НОМА-S, продукция инсулина также оказалась значительно повышена – в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой (ГК) (рисунок 1). У больных в остром периоде ИМ уровень глюкозы составил в среднем $6,29 \pm 4,5$ мМ/л, но внутригрупповое его распределение оказалось неоднородным (таблица 1). ГГ установлена у 44,4 % обследованных, и содержание глюкозы находилось в пределах 6,2–15,5 мМоль/л (в среднем $8,38 \pm 2,41$ мМоль/л). У 11,3 % больных выявлена гипогликемия – 2,8–3,9 мМоль/л, и только у 44,2 % заболевших сохранялся изогликемический уровень ($5,05 \pm 0,59$ мМ/л). В этой группе значитель-

но различалось базальное содержание инсулина: гиперинсулинемия (ГИ) выявлена только у 58 % участников. Вероятно поэтому его средний уровень в крови, как и индекс НОМА-S, оказались ниже, чем у больных с ВВС ($p < 0,05$), что могло означать тенденцию к снижению продукции инсулина (рисунок 1). Интересно, что по данным корреляционного анализа содержание глюкозы в крови больных и с ВВС/ПС, и с ОИМ больше зависело не от абсолютных значений инсулина и степени тканевой ИР, а от мощности его образования (рисунок 1). Спустя неделю после стабилизации симптомов коронарной недостаточности повышенный уровень глюкозы нормализовался у 81,2 % больных (лица с сохранившейся ГГ в анализ не включали). Анализ возможных причин отклонений содержания глюкозы от изогликемического уровня в остром периоде ИМ показал, что у больных с ГГ в остром периоде ИМ уровень инсулина действительно был несколько ниже такового даже при нормогликемии, хотя продукция (индекс НОМА-S) была значительно повышена (рисунок 2). У больных с ГГ клинические проявления ИМ в остром периоде оказались наиболее тяжелыми, а исходы заболевания в течение дальнейших 5 лет – наиболее неблагоприятными [8].

Обсуждение

По данным клинических исследований в 75 % случаев ИБС манифестирует ОИМ “среди полного здоровья” и только 1/4 от общего числа заболевших обращается к врачу с жалобами на приступы стенокардии до его развития [19]. Это не удивительно, если учесть, что процесс формирования атеросклеротических бляшек и стенозирования ими коронарных артерий начинается гораздо раньше клинической манифестации ИБС, протекая долгие годы бессимптомно. В этот “доклинический” период, как показали исследования, вместе с ремоделированием структуры и функционального состояния эндотелия сосудов, происходит изменение характера энергетического метаболизма миокарда и его эндокринной регуляции [20,21]. Начальные признаки коронарной недостаточности наряду с синдромом стенокардии впервые проявляются за 5–10 лет до развития ИМ снижением физической толерантности и работоспособности, повышенной



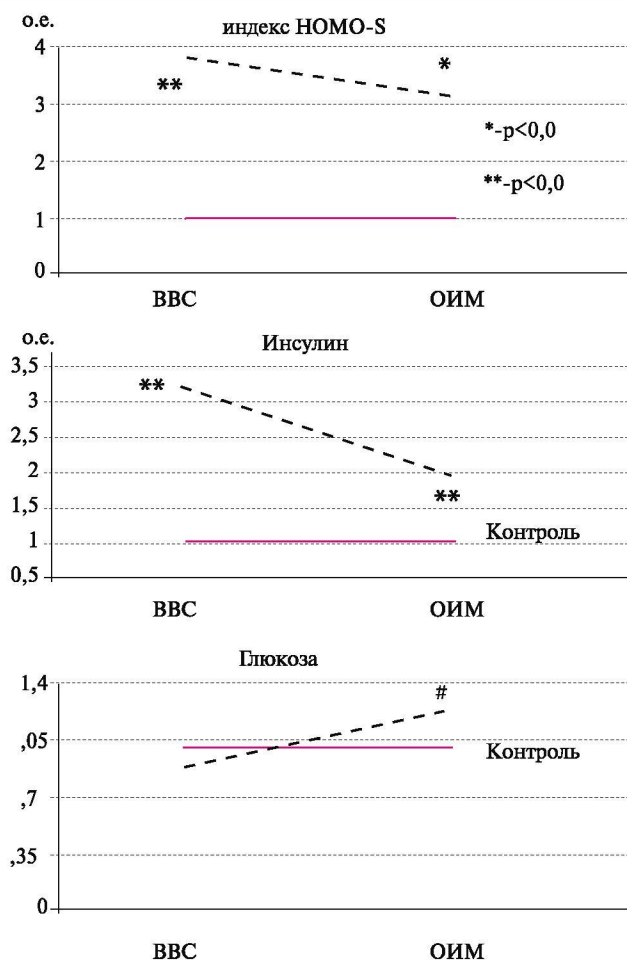
Примечание: данные представлены в виде отношения к контрольным значениям (о.е.). Уровни глюкозы в остром периоде заболевания: НОРМОгликемия – $5,05 \pm 0,59$ мМ/л; ГИПЕРгликемия – $8,06 \pm 2,25$ мМ/л; ГИПОгликемия – $3,33 \pm 0,41$ мМ/л; ГК – $5,02 \pm 0,60$ мМ/л. Расчеты производились после стабилизации клинического состояния и нормализации содержания глюкозы в крови; * – достоверность различий между ГК и клиническими подгруппами; r – коэффициент корреляции между анализируемыми показателями (достоверность приведенных показателей на уровне $p < 0,05$).

Рис. 2 Соотношения индексов ИР (НОМО-IR) и продукции инсулина (НОМО-S) у больных ИМ при разных уровнях гликемии в остром периоде заболевания.

утомляемостью либо общим дискомфортом, нарастанием чувства тревоги [8,22]. Из-за отсутствия специфичности такие ощущения редко привлекают внимание пациента и врача. Тем не менее, в этот период при выполнении ВЭМ-теста на ТФН обнаруживают, что уровень переносимости ФН снижен, а потребление миокардом кислорода уменьшается на ~ 35–40 %. При исследовании миокарда методом сцинтиграфии у таких пациентов отмечают переходящее нарушение его перфузии [23]. Вероятно, для миокарда такое снижение доставки и потребления кислорода — критический уровень, после которого соотношение путей синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и его эндокринная регуляция претерпевают радикальные изменения, т. к. именно в этом периоде при повышении нагрузки на миокард (например, при выполнении пороговой мощности нагрузки), манифестируют ГИ и появляется латентная ИР [22,23].

Исследователи склоняются к мнению, что развитие ИР — это многофакторный процесс [14,26–30]. Основную роль в нем играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), к которой в условиях ишемии приводит избыточная активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), образование патогенных продуктов перекисного окисления липидов, водорода, воспалительных цитокинов, оксида азота (NO) и других факторов. Но вследствие формирования ИР, уже на ранних стадиях ИБС увеличивается потребность в инсулине и, соответственно, его продукция (рисунок 3). Вероятно, благодаря такой адаптивной реакции при стабильном течении ИБС в крови длительно сохраняется изогликемия, а в покое преобладают нормальный и/либо субнормальный уровни инсулина. При прогрессировании коронарной недостаточности у больных с ВВС/ПС и ОИМ ИР нарастает и ГИ проявляется в покое [24]. Однако у части больных ИБС, как показали исследования, к моменту развития ОИМ компенсаторные возможности инсулинопродуцирующей функции, вероятно, оказываются недостаточными, хотя образование инсулина увеличилось в среднем в 5 раз (рисунки 1,3). У таких пациентов в периферической крови проявляется ГГ. Этот феномен отмечают клиницисты, сообщая о его неблагоприятной прогностической значимости для больного [1–3,4–8].

В исследованиях миокарда позитронно-эмиссионной компьютерной томографией, позволяющей визуализировать метаболические процессы, происходящие в кардиомиоцитах (КМЦ), установлено, что при продолжении умеренных и кратковременных ишемических эпизодов доминирующим источником АТФ служит аэробный гликолиз с использованием глюкозы и внутриклеточных запасов гликогена [31–35]. При затяжных ишемических приступах основным путем синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз [31,36,37]. Но чтобы



Примечание: ** - достоверность различий между ГК и клиническими группами; # - достоверность различий между клиническими группами. Развитие ИБС начинается с формирования латентной ИР. Это подтверждает появление компенсаторной ГИ при индуцировании повышения потребности миокарда в кислороде, а также при ОКС в ответ на ишемию миокарда. Компенсаторная ГИ увеличивает нагрузку на инсулинопродуцирующую функцию β -клеток. Т.к. в остром периоде ИМ ИР усугубляется, то весьма вероятно, что наступает функциональное снижение компенсаторных возможностей β -клеток. Как следствие у части больных развивается относительная инсулиновая недостаточность, которая и проявляется ГГ.

Рис. 3 Изменение соотношений уровня глюкозы и инсулина от ВВС до ОИМ.

обеспечить энергией одно сердечное сокращение с использованием глюкозы, ее потребление миокардом должно увеличиться в ~ 5 раз. А т. к. основной путь поступления глюкозы в КМЦ происходит при участии инсулина [14,36,38–40], то логично предположить, что потребность миокарда в инсулине также должна эквивалентно возрастать. Инсулин, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клетки, запускает в КМЦ целый каскад биохимических реакций, благодаря которым его сигналы опосредованно достигают ядерного генома и активируют либо подавляют ряд процессов. Среди них, в частности, — управляющие синтезом дополнительного количества глюкозных транспортеров,

гликогена, каспаз, инициирующих синтез цитокинов, и т. д. [40]. Но и внутри клетки реализация эффектов инсулина — это, прежде всего, энергозависимый процесс. Ишемия усугубляет, вероятно, не только ЭД, но препятствует действию сигналов инсулина на внутриклеточном уровне. Возникает ситуация, когда при избытке гормона в крови его регулирующие эффекты внутри КМЦ недостаточны либо неэффективны (рисунок 2). Это само по себе вызывает серьезные внутриклеточные энергетический и метаболический дисбалансы, которые могут привести и приводят к гибели клеток. Внешним проявлением этой критической ситуации становится ГГ. Имеются экспериментальные подтверждения тому, что ГГ способствует избыточному образованию ангиотензина II, длительной активации локальной РААС, апоптозу КМЦ [15,25,26]. Есть также сообщения, которые подтверждают, что при терапии инсулином в критических состояниях поддержание нормогликемии защищает эндотелий, в частности, через ингибирование избыточного высвобождения NO, индуцированного iNO-синтетазой. Это способствует защите миокарда и других органов от гибели, предупреждая неблагоприятный исход для больного [42]. Поэтому трудно не согласиться с мнением коллег, что терапевтическое вмешательство при ОКС в первую очередь, по-видимому, должно быть направлено на улучшение функционального состояния эндотелия, повышение чувствительности к инсулину и, таким образом нормализацию уровня глюкозы [9,41–43]. Очевидно также и то, что необходимы хорошо спланированные и корректно выполненные исследования обсуждаемых показателей в остром периоде заболевания ИМ,

а не только ретроспективный их анализ, который, тем не менее, привлёк внимание к проблеме.

В исследованиях было обнаружено, что не только высокий, но и низкий уровень глюкозы оказывает неблагоприятное влияние на клиническую картину ОКС. Подобные сведения содержит сообщение о том, что у больных с гипогликемией ГИ не столь значительна, как при ГГ (рисунок 2) [44]. Степень ИР и продукция инсулина (по данным индекса НОМА–S) у этих пациентов сопоставимы с таковыми у больных с изогликемией. Тем не менее, отдаленный прогноз у больных с гипогликемией также неблагоприятен [8]. Причина и механизмы развития и влияния гипогликемии на проявления болезни при ОИМ не совсем ясны и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, ГГ, по сути, является не только и не столько признаком НТГ, сколько метаболическим маркером тяжести энергетического дефицита в миокарде и нарушений его эндокринной регуляции, вероятно, как следствия усугубления ИР в условиях ишемии. Длительная, не скорректированная ИР ведет к снижению компенсаторных возможностей продукции инсулина, развитию внутриклеточной инсулиновой недостаточности и гибели КМЦ. Преходящая ГГ у больных ОИМ отражает этот процесс. Поэтому уровень глюкозы у больных ИБС, как представляется, может быть информативным диагностическим критерием состояния энергетического метаболизма миокарда при прогрессировании коронарной недостаточности и развитии ИМ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Александров А.А., Виноградова И.В. и др. Содержание иммунореактивного инсулина, катехоламинов в плазме крови и нарушение углеводного обмена у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1975; 15 (9): 91–100.
2. Gale CP, Kashinath C, Brooksby P. The association between hyperglycemia and elevated troponin levels on mortality in acute coronary syndromes. Diab Vasc Dis Res 2006; 3(2): 80–3.
3. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. Neth J Med 2007; 65(3): 95–100.
4. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. Am Heart J 2004; 148(3): 399–404.
5. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2005; 150(5): 1000–6.
6. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. Eur Heart J 2006; 27(11): 1289–97.
7. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. 2007; 6: 6–12.
8. Телкова И.Л., Карпов Р.С. Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда. Кардиоваск тер профил 2007; 8: 46–52.
9. Моисеев В.С. Должен ли терапевт лечить нарушения углеводного обмена? Клин фармако тер 2005; 14(2): 40–4.
10. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология 2005; 10: 85–90.
11. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Диагностика сахарного диабета в остром периоде инфаркта миокарда. Клин мед 2005; 9: 27–9.
12. Стаут З.У. Гормоны и атеросклероз: пер с англ. Москва “Медицина” 1985.
13. Тепляков А.Т., Телкова И.Л. Способ диагностики хронической ишемической болезни сердца. Официальный Бюлл. Российского агентства по патентам и товарным знакам. Изобретения. Полезные модели 2003; 8: 1–10.
14. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Circulation 2006; 113: 1888–904.
15. Devos P, Chiroléro R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(2): 131–9.

16. Рекомендации Американской коллегии кардиологов. Американской ассоциации сердца по диагностике острого коронарного синдрома, 2007г. Кардиология 2008; 4: 77–95.
17. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST-электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007; 146 с.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. ПМ.: Практика 1999.
19. Телкова И.Л. Роль гиперинсулинемии в патогенезе и клинических проявлениях ИБС. В кн. Коронарная и сердечная недостаточность. Под ред. Карпов Р.С. Томск “СТТ” 2005; 74–107.
20. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. Обзор литературы. Клин мед 2004; 3: 4–11.
21. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2005; 8: 61–8.
22. Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцов С.Г. и др. Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как возможный диагностический критерий ишемической дисфункции миокарда. Клин мед 2005; 6: 43–7.
23. Телкова И.Л., Карпов Р.С. Диагностическое значение инсулинемии в оценке “оглушенного” и “спящего” миокарда у больных ишемической болезнью сердца”. Клин мед 2006; 11: 40–5.
24. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. Клинические условия манифестации гиперинсулинемии у больных ишемической болезнью сердца. Клин мед 2006; 4: 18–23.
25. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. Diabetes 2001; 50(10): 2363–75.
26. Martin C, Schulz R, Post P, Heusch G. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284(6): H2320–4.
27. Salt IP, Morrow VA, Brandie FM, et al. High Glucose Inhibits Insulin-stimulated Nitric Oxide Production without Reducing Endothelial Nitric-oxide Synthase Ser1177 Phosphorylation in Human Aortic Endothelial Cells. J Biol Chem 2003; 278(21): 18791–7.
28. Taubert D, Rozenkranz A, Berkels R, et al. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. Diabetologia 2004; 47(12): 2059–71.
29. Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S35–43.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Первые результаты Российской программы “Апрель” (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией). Ожир метаб 2005; 1(3): 13–21.
31. King LM, Opie LH. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. Cardiovasc Res 1998; 39(2): 381–92.
32. Apstein CS. Metabolic approaches in ischemic heart disease. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl.O): O1–11.
33. Opie LH. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92(12): 1755–60.
34. McNulty PH, Jagasia D, Cline GW, et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. Circulation 2000; 101: 917–22.
35. Ng DW, Sathish S, Khan A, et al. Identification of hibernating myocardium by acoustic microscopy. Ultrasound Med Biol 2004; 30(5): 693–6.
36. Young LH, Russell RR, Yin R, et al. Regulation of myocardial glucose uptake and transport during ischemia and energetic stress. Am J Cardiol 1999; 83(12A): 25H–30.
37. Taegtmeyer H. Myocardial ischemia, fluorodeoxyglucose and severity of coronary artery stenosis: the complexities of metabolic remodeling in hibernating myocardium. Circulation 2004; 109(12): e167–70.
38. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Terlizzi MD, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282(5): E1163–71.
39. Городецкий В.К. Патофизиология углеводного обмена. Клин лаб диагн 2006; 2: 26–32.
40. Телкова И.Л. Инсулин и сердце. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции метаболизма миокарда. Обзор литературы. УФН 2005; 36(2): 55–65.
41. Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82(5A): 54K–61.
42. Langouchel L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest 2005; 115(8): 2277–86.
43. Углов ЕС, Кратнов АЕ, Королев АВ. Уровень глюкозы капиллярной крови и окислительный стресс у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваск тер профил 2005; 4(Приложение 4): 226–7.
44. Дмитриев Л.Ф., Дугин С.Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена (обзор). Тер архив 2005; 10: 24–9.

Поступила 05/08–2008