

УДК 616.379-008.64:616.12-005.4

Бардымова Т.П.¹, Протасов К.В.¹, Цыреторова С.С.¹, Донирова О.С.²

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия

Сахарный диабет приобретает масштабы эпидемии. Наблюдается рост числа больных ишемической болезнью сердца, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. При наличии сахарного диабета усугубляется течение ишемической болезни сердца в виду прогрессирования атеросклероза. В развитии атеросклероза отмечается роль цитокинов, которые являются отражением местного и системного воспаления. Инсулинорезистентность, гиперфибриногенемия, дислипидемия у больных сахарным диабетом усиливают риск неблагоприятных исходов ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, цитокины

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CORONARY HEART DISEASE

Bardymova T.P.¹, Protasov K.V.¹, Tsyretorova S.S.¹, Donirova O.S.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² N.A. Semashko Republic Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

In recent years, the growth in the number of diabetic patients has been registered in the most countries. In turn, the diseases of the cardiovascular system are still the leading cause of death in many countries. Against the background of rapid growth in the incidence of diabetes mellitus, the number of patients with combined pathology including coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus increases. Oxidation of LDL with the subsequent generation of cytokines and other biologically active molecules is considered one of the major pathogenic mechanisms of atherosclerosis. Hyperglycemia contributes to the processes of lipid peroxidation with activation of atherogenesis with increased risk of vascular lesions. The modern views on commonality of the mechanisms of the development of diabetes and coronary heart disease are studied. Attention is paid to the generation of free radicals, which being highly reactive unstable chemical compounds damage the endothelium. However, activation of free radical processes in the conditions of hyperglycemia stimulate the increased synthesis of pro-inflammatory cytokines, including necrosis factor- α tumor, interleukins, which are a reflection of local and systemic inflammation.

This review presents detailed description of the main pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, TNF- α) and C-reactive protein. The value of insulin resistance and hyperfibrinogenemia in diabetes mellitus combined with coronary heart disease and the factors, which increase the risk for adverse outcomes of coronary heart disease, is presented in the article.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, endothelial dysfunction, cytokines

Последние годы характеризуются неуклонным ростом числа больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По прогнозам экспертов Международной диабетической ассоциации (IDF), к 2035 г. число больных СД в мире достигнет 592 млн человек, практически это каждый десятый житель планеты [29]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра на 1 января 2015 г., число больных СД составило 4,094 млн человек [4].

СД 2-го типа характеризуется высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, кроме того известно, что СД и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) взаимно отягощают друг друга. При СД 2-го типа риск развития ИБС

возрастает в 2–5 раз [45]. Многочисленные исследования показывают, что более половины больных не знают о наличии СД 2-го типа и диагностика часто происходит на фоне уже имеющихся сердечно-сосудистых осложнений [9, 49]. Почти у 50 % больных с установленным диагнозом ИБС диагностируется впервые выявленный СД 2-го типа, нарушенная толерантность к глюкозе или гипергликемия натощак [9]. В связи с этим, Американская ассоциация сердца (АНА) определила наличие у больных СД 2-го типа эквивалентом высокого риска сосудистых осложнений, сопоставимым с таковым при манифестных ССЗ [22].

На фоне распространённости СД 2-го типа, отмечается высокая смертность и ранняя инвалидизация

больных трудоспособного возраста. Так, более 50 % связанной с диабетом смертности опосредовано сердечно-сосудистой патологией [4]. Смертность среди больных СД 2-го типа от ССЗ в 3–4 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции. В развитых странах, где достигнуты значительные успехи в борьбе с ИБС, отмечено, что больные СД являются единственной группой, в которой смертность от этой болезни незначительно снижалась у мужчин и увеличивалась у женщин [17]. Для больных СД 2-го типа характерна высокая частота «безболевого» инфаркта миокарда и внезапная сердечно-сосудистая смерть. Наличие стёртой клинической картины приводит к поздней диагностике заболевания, часто уже на стадии тяжёлых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровоснабжения [11].

Высокая смертность больных СД связана с системным атеросклеротическим поражением сосудистого русла. Дислипидемия смешанная или изолированная (повышение уровня триглицеридов и/или холестерина сыворотки крови) определяется, как правило, у каждого второго пожилого больного СД 2-го типа [13]. При СД в патогенезе атеросклероза выделяют хорошо изученные факторы риска, в том числе не корригируемые (возраст, пол, наследственность) и корригируемые (артериальная гипертензия, курение, несбалансированное питание, ожирение и гиподинамия), а также частично корригируемые (дислипидемия, инсулинорезистентность, психоэмоциональное напряжение). Атеросклеротическое поражение стенок сосудов при СД 2-го типа характеризуется более ранним развитием и быстрым прогрессированием процесса [11, 33]. В свою очередь, гипергликемия при диабете способствует развитию атерогенеза в сосудистой стенке с высокой распространённостью атеросклеротических поражений с повреждением эндотелия, ростом гладкомышечных клеток, фибринолизом, тромбообразованием, пролиферацией и усилением окислительного стресса с триггерной ролью цитокинов [3]. Хроническая гипергликемия является одним из главных факторов, ведущих к поражению сосудистой стенки при диабете, и приводит к увеличению гликозилирования и оксидации белков, вовлечённых в обмен липидов, систему свёртывания крови и сосудистого гемостаза. При воздействии гипергликемии происходит утолщение базальной мембраны, а также снижение эндотелий-зависимого расслабления сосудов, стимуляция гиперплазии гладкомышечных клеток, увеличение вазоконстрикции и развитие атеросклероза [6, 47]. Кроме того, при гипергликемии индуцируется процесс повреждения β -клеток островков Лангерганса за счёт активации окислительного стресса с негативным влиянием на течение СД [39].

Инсулинорезистентность (ИР) относится к независимым факторам риска атеросклеротического поражения сосудов. У больных с подтверждённым атеросклерозом с использованием контрастирования сосудов обнаружена тесная взаимосвязь между степенью ИР и коронарным атеросклерозом [5, 32,

38]. В исследовании I.E. Schauer et al. (2011 г.) показано, что ИР является прогностическим фактором степени выраженности кальцификации коронарных артерий и может быть связана с повышенным риском ССЗ у пациентов с СД 1-го типа [43]. Известно, что для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа на фоне ИР характерно более тяжёлое течение заболевания с плохим прогнозом и необходимостью своевременной диагностики такого сочетания и более прицельного ведения таких больных [19, 27, 41]. Течение ИБС у больных СД характеризуется более агрессивным течением и требует особого внимания к возможностям первичной профилактики [26, 30, 45].

Одной из особенностей атеросклероза при СД является частая встречаемость нестабильных атеросклеротических бляшек. По данным Фремингемского исследования, традиционные факторы риска ИБС у больных СД 2-го типа обнаруживают в 1,4–4,1 раза чаще, чем у лиц, не имеющих это заболевание [44]. Исследования показывают, что толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) коррелирует с сердечно-сосудистой заболеваемостью и имеет прогностическую ценность для оценки риска сердечно-сосудистых событий [25].

Немаловажное значение в развитии атеросклероза имеет эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов и макрофагов, приводящим к атеросклеротическим изменениям в стенке сосудов. Как показали исследования, при преобладании процессов констрикции сосудов над факторами их расслабления, наблюдается адгезия лейкоцитов, активация тромбоцитов, усиление процессов коагуляции, усиление процессов свободнорадикального окисления, сосудистое воспаление и развитие атеросклеротических повреждений [35]. Установлено, что при воздействии высокого уровня инсулина наблюдалось снижение секреции оксида азота (NO) и простаглицлина, относящихся к мощным вазодилататорам. Одновременно происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбосана A2. При СД дисфункция эндотелия происходит из-за накопления конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [20]. Однако, по данным D.M. Muris et al. (2014 г.), не было различий в эндотелиальном спектре у пациентов с СД 2-го типа и контрольной группы [37]. При окислительном стрессе эндотелий сосудов теряет тромборезистентность и способность противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию, легко отторгается от сосудистой стенки. У пациентов с СД возникают все условия для формирования окислительного стресса: увеличивается содержание субстратов окисления – глюкозы и липидов, также уменьшается образование и снижается активность естественных антиоксидантных систем – глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [46].

Избыточные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) также влияют на липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Установлено, что у больных ИБС с СД 2-го типа достоверно более высокие значения окисленных ЛПНП и показателей ПОЛ по сравнению с контрольной группой. Повреждающее действие процессов ПОЛ приходится, в первую очередь, на мембраны клеток и их внутриклеточных органелл (митохондрий, ядер, лизосом, эндоплазматической сети). Считается, что окислительный стресс относится к одним из наиболее значимых механизмов повреждения тканей [1, 2].

Истощение антиоксидантной системы (АОС) приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, усилению пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки, адгезии макрофагов, увеличению интенсивности образования радикалов кислорода, азота и ферментов, участвующих в процессах метаболизма эндотелия. Нейтрофилы, являясь основными источниками активных форм кислорода в ишемизированном миокарде [12, 46]. Агрегация тромбоцитов, тромбообразование и синтез тромбоксанов повышаются при воздействии конечных продуктов ПОЛ, активируя процесс атерогенеза [2]. Наличие супероксидных и гидроксильных радикалов вследствие гликозилирования способствует окислению ЛПНП, которые проникают в интиму и оказывают прямое цитотоксическое действие. Эти процессы вызывают дефицит NO [23]. Окислительный стресс при атеросклерозе способствует поддержанию воспалительной реакции в сосудистой стенке, кроме того, активные формы кислорода (АФК) вызывают модификацию фосфоинозитол-3-киназы-Akt/протеинкиназы B (Akt-киназы) и регулируемого ею цитопротекторного антиапоптозного сигнального пути в кардиомиоцитах [36].

При СД 2-го типа повышено образование свободных радикалов, которые, являясь высокореактивными нестабильными химическими соединениями, повреждают сосудистую стенку. При гипергликемии происходит активация полиолового пути окисления глюкозы. В данном процессе глюкоза превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH [34]. NADPH-оксидаза в эндотелиальных и гладкомышечных клетках является одним из самых важных источников активного кислорода. Источником активного кислорода также является процесс неферментного гликирования [40]. В условиях СД активируется синтез супероксида, хотя в норме практически весь усваиваемый кислород используется в митохондриях для синтеза АТФ [16]. При СД происходит гликозилирование и инактивация антиоксидантов, а сниженная активность супероксиддисмутазы является показателем нарушения антиоксидантной системы и наличия хронического окислительного стресса [48].

Таким образом, в формировании эндотелиальной дисфункции и атеросклероза важную роль имеет активация процессов свободнорадикального окисления и дисфункция антиоксидантной защиты.

Вместе с тем, активация свободно-радикальных процессов стимулирует повышенный синтез провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов. Обсуждается роль цитокинов и хронического воспаления в развитии СД 2-го типа и его сосудистых осложнений [24]. Определенный интерес имеется к факторам неспецифического воспаления в развитии и прогрессировании как СД, так и атеросклероза. Установлено, что сами иммунные клетки секретируют цитокины, часть которых является высокоспецифичными [21]. Показано, что одним из основных свойств цитокинов является обеспечение адекватного иммунного ответа за счёт взаимосвязи неспецифических защитных реакций и специфического иммунитета. Цитокины играют большую роль в развитии воспалительных процессов в стенках сосудов, что является одним из факторов нестабильности атеросклеротической бляшки. Провоспалительные цитокины вызывают активацию эндотелия и увеличение его проницаемости, повышение экспрессии адгезивных молекул и усиление прокоагулянтной активности. Л.С. Литвинова и соавт. (2012 г.) считают, что гипергликемия и выраженная ИР могут индуцировать продукцию системных и сосудистых воспалительных маркеров [8]. Известно, что цитокины осуществляют регуляцию воспалительных реакций и новообразование сосудов. Мощными ангиогенными и провоспалительными свойствами обладает фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Активную роль в регуляции воспаления играют ФНО- α и интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6), которые могут включаться в патогенез СД 2-го типа, участвуя в развитии воспаления жировой ткани и в формировании инсулинорезистентности [10]. ФНО- α продуцируется мононуклеарными фагоцитами и обладает цитотоксическим действием, способен индуцировать апоптоз, вызывать синтез активных форм кислорода и супероксид-радикалов в клеточной мембране. ФНО- α усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги и нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Нарушение метаболизма ФНО- α имеет определенную роль в развитии ССЗ [50]. Повышенный уровень ФНО- α в крови коррелирует с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Считается, что повышение уровня ФНО- α ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС. Согласно исследованию CARE, повышенный уровень ФНО- α у больных с инфарктом миокарда через 9 месяцев, является предиктором высокого риска коронарных осложнений [42].

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) синтезируется активированными макрофагами, стимулированными В-клетками и фибробластами. ИЛ-1 регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы и лимфоциты (Т и В), повышает проницаемость сосудистой стенки и цитотоксическую активность, а также повышает адгезивность эндотелия сосудов, увеличивает прокоагулянтную активность

крови. ИЛ-1 β способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию других цитокинов и простагландинов, способствует синтезу коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз и генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток [21].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) продуцируется в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и ФНО- α . К основным функциям ИЛ-6 относятся стимуляция синтеза белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриногена, амилоида) и активация эндотелиоцитов. ИЛ-6 способствует обострению хронических воспалительных процессов, а также играет роль при переводе острого воспаления в хроническую форму. Как известно, Т-лимфоциты под воздействием ИЛ-6 продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2) [42]. Авторами установлено, что концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 при стенокардии напряжения II ФК определялась в пределах нормы, а при стенокардии напряжения III ФК была тенденция к повышению. При стенокардии IV ФК уровни ИЛ-6 были наибольшими и существенно превышали аналогичные показатели больных стенокардией II ФК [7]. Ранее показано, что ФНО- α и ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 рассматривались в качестве маркеров активности воспалительного процесса и независимых предикторов острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и смерти пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [14]. Как известно, ИЛ-6 активно участвует в синтезе С-реактивного белка (СРБ) в отличие от ИЛ-1 и ФНО- α , которые опосредованно принимают участие в его синтезе. Известны многочисленные функции СРБ, который активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора, модулирует высвобождение молекул адгезии, активирует образование фагоцитами свободных радикалов и провоспалительных цитокинов у больных с атеротромбозом [31]. Согласно исследованию S. Chuengsamarn et al. (2016 г.) уровень СРБ связан с хроническими сосудистыми осложнениями СД и может быть использован для их прогнозирования [18]. Показана более высокая активность воспалительного ответа у больных СД в остром периоде. Также установлено, что уровень ФНО- α и ИЛ-6 значительно выше у больных ИБС и СД по сравнению с пациентами СД без ИБС и у больных СД по сравнению с людьми без нарушения углеводного обмена. Отмечается, что патогенез СД 2-го типа тесно связан с продукцией цитокинов [15].

Как показали исследования G.S. Notamisliligil, у больных СД 2-го типа при проведении биопсии поджелудочной железы, наблюдается повышение продукции ИЛ-1 β , который запускает апоптоз β -клеток. Усиление местной продукции ИЛ-1 β клетками островков Лангерганса, в свою очередь, может приводить к прогрессированию нарушений инсулин-синтезирующей функции поджелудочной железы, а гипергликемия может быть инициирующим фактором синтеза ИЛ-1 β . Обнаруженное повышение содержания ФНО- α наблюдалось при ИР и компенсаторной гиперинсулинемии с увеличением концентрации СРБ и ИЛ-6 [28].

Таким образом, развивающийся дисбаланс между повреждением и восстановлением эндотелия при СД 2-го типа в сочетании с ИБС может оказывать влияние на формирование и прогноз заболевания. Продолжается изучение патогенетических механизмов формирования диабетических осложнений. Данные последних исследований показывают, что в развитии сосудистых осложнений имеет место целый ряд патологических изменений, включающих активацию воспалительного каскада, окислительный стресс и нарушение гемокоагуляции. Циркулирующие биологические маркеры этих процессов потенциально могут быть использованы для ранней диагностики сосудистых осложнений, а также стать мишенями для новых методов лечения. В настоящее время продолжается поиск новых более информативных методов прогноза при СД и ИБС и результаты исследований по изучению маркеров воспалительных реакций могут быть использованы в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И., Петрова В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 11–14.
Bardymova TP, Kolesnikova LI, Petrova VA. (2005). Lipid peroxidation and antioxidation system in patients with type 2 diabetes mellitus [Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaya sistema u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa]. Bulletin' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra, (6), 11-14.
2. Горюшкина О.А., Васильева Е.М. Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 2. – С. 156–158.
Goryushkina OA, Vasilyeva EM. (2013). Antioxidant therapy in the correction of oxidative stress in the patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus [Antioksidantnaya terapiya v korrektsii oksidativnogo stressa u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa s sakharnym diabetom 2-go tipa]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy, (2), 156-158.
3. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространённость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 49–55.
Gracheva SA, Klefortova II, Shamkhalova MS. (2015). Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus [Rasprostranennost' sochetannogo ateroskleroticheskogo porazheniya sosedov u bol'nykh sakharnym diabetom]. Sakharnyy diabet, (1), 49-55.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – № 3. – С. 5–23.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. (2015). National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014 [Gosudarstvennyy registr sakharnogo dia-

beta v Rossiyskoy Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya]. *Sakharnyy diabet*, (3), 5-23.

5. Донцов А.В., Васильева Л.В. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме как показатель сердечно-сосудистого риска // Клиническая медицина. – 2016. – № 3. – С. 189–193.

Dontsov AV, Vasil'eva LV. (2016). Insulin resistance associated with metabolic syndrome as an indicator of cardiovascular risk [Insulinorezistentnost' pri metabolicheskom sindrome kak pokazatel' serdechno-sosudistogo riska]. *Klinicheskaya meditsina*, (3), 189-193.

6. Доскина Е.В. Причины неудач в компенсации пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Роль постпрандиальной гликемии // Сахарный диабет. – 2010. – № 1. – С. 129–132.

Doskina EV. (2010). Causes behind the failure to manage patients with type 2 diabetes mellitus. The role of postprandial glycemia [Prichiny neudach v kompensatsii patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Rol' postprandial'noy glikemii]. *Sakharnyy diabet*, (1), 129-132.

7. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М., Закирова А.Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–19.

Zakirova NE, Khafizov NK, Karamova IM, Zakirova AN, Oganov RG. (2007). Immunological reaction in coronary heart disease [Immunovospalitel'nye reaktsii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, (2), 16-19.

8. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 53–58.

Litvinova LS, Kiriyenkova YV, Aksyonova NN, Gazatova ND, Zatolokin PA. (2012). Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome [Osobennosti kletochnogo immuniteta i tsitokinovogo repertuara u patsientov s metabolicheskim sindromom]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, (3), 53-58.

9. Сахарный диабет 2-го типа: от теории к практике / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА, 2016. – 571 с.

Dedov II, Shestakova MV (ed.). (2016). Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice [*Sakharnyy diabet 2-go tipa: ot teorii k praktike*]. Moskva, 571 p.

10. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 43–48.

Shvarts V. (2009). Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenic role at type 2 diabetes mellitus [Vospalenie zhirovoy tkani. Chast' 2. Patogeneticheskaya rol' pri sakharnom diabete 2-go tipa]. *Problemy endokrinologii*, (5), 43-48.

11. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистой

патологией // Сахарный диабет. – 2016. – № 1. – С. 24–29.

Shestakova MV, Chazova IE, Shestakova EA. (2016). Russian multicentre screening program for revealing undiagnosed type 2 diabetes mellitus in patients with cardiovascular disease [Rossiyskoe mnogotsentrovoye skringingovoye issledovanie po vyyavleniyu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2-go tipa u patsientov s serdechno-sosudistoy patologiyey]. *Sakharnyy diabet*, (1), 24-29.

12. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы / Под ред. Л.И. Колесниковой. – Новосибирск: Наука, 2008. – 108 с.

Kolesnikova LI (ed.). (2008). Essential hypertension and genes of the renin-angiotensin system [*Essentsial'naya arterial'naya gipertenziya i geny reninangiotenzinovoy sistemy*]. Novosibirsk, 108 p.

13. Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. (2015). Treating diabetes mellitus in older and oldest old people. *Curr. Pharm. Des.*, 21, 1665-1671.

14. Amar J, Fauvel J, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Chamontin B, Boccalon H, Ferrieres J. (2006). Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J. Hypertens.*, 6, 1083-1088.

15. Antoniadis C, Tousoulis D, Tountas C, Tentolouris C, Toutouza M, Vasiliadou C, Tsioufis C, Toutouzas P, Stefanadis C. (2004). Vascular endothelium and inflammatory process, in patients with combined Type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis: the effects of vitamin C. *Diabet. Med.*, 6, 552-558.

16. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, Pakay JL, Parker N. (2004). Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 37, 755-767.

17. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ; American Heart Association; American Diabetes Association. (2007). Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 115 (1), 114-126.

18. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Sittithumcharee G, Jirawatnotai S. (2016). Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.*, 16, 30141-30142.

19. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Cherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. (2013). Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 10 (4), 330-336.

20. Deedwania PC. (2003). Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 91 (1), 68-71.

21. Dinarello CA. (2006). Interleukin 1 beta and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83 (2), 447-455.
22. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA*, 285, 2486-2497.
23. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. (1994). Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerosis plaques. *J. Clin. Invest.*, 94 (6), 2493-2503.
24. Garcia C, Feve B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, Guieu G, Dupuy O, Bauduceau B, Mayaudon H. (2010). Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab.*, 36 (5), 327-338.
25. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. (2000). Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*, 101, 16-22.
26. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA (1992) The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes*, 41, 1575-1586.
27. Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, Bowsher RR. (1994). Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1806-1810.
28. Hotamisligil GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7121), 860-867.
29. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. (2015). Available at: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
30. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. (2002). Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*, 51, 3020-3024.
31. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. (2004). C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*, 44, 6-11.
32. Kendall M, Sobel BE, Coulston AM. (2003). The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron. Artery. Dis.*, 14 (4), 335-348.
33. Lautamäki R, Airaksinen KE, Seppänen M, Toikka J, Luotolahti M, Ball E, Borra R, Härkönen R, Iozzo P, Stewart M, Knuuti J, Nuutila P. (2005). Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*, 54, 2787-2794.
34. Lee AY, Chung SS. (1999). Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J.*, 13, 23-30.
35. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO. (2002). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40, 1414-1421.
36. Miyamoto S, Rubio M, Sussman MA. (2009). Nuclear and mitochondrial signalling Akts in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 1, 272-285.
37. Muris DM, Houben AJ, Kroon AA, Henry RM, van der Kallen CJ, Sep SJ, Koster A, Dagnelie PC, Schram MT, Stehouwer CD. (2014). Age, waist circumference and blood pressure are associated with skin microvascular flow motion: the Maastricht Study. *J. Hypertens.*, 32 (12), 2439-2449.
38. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. (2006). Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, 11, 2528-2538.
39. Prentki M, Nolan CJ. (2006). Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 116 (7), 1802-1812.
40. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. (2005). Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*, 54, 818-829.
41. Reaven GM. (1998). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
42. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101, 1767-1772.
43. Schauer IE, Shell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, Revers M. (2011). Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*, 1, 306-314.
44. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, D'Agostino RB Sr, Fox CS, Larson MG, Murabito JM, O'Donnell CJ, Vasan RS, Wolf PA, Levy D. (2007). The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am. J. Epidemiol.*, 165, 1328-1335.
45. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective, observational study. *BMJ*, 321, 405-412.
46. Tappia PS, Dent MR, Dhalla NS. (2006). Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 41, 349-361.
47. Taubert D, Rosenkranz A, Berkels R, Roosen R, Schmig E. (2004). Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia*, 47, 2059-2071.
48. Uptichard JE, Sutherland WH, Mann JI. (2000). Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 733-738.
49. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, Altay H, Demirkan B, Caldir V, Cay S, Refiker ME, Sasmaz H, Korkmaz S. (2005). Metabolic syndrome is associated with extension of coronary artery disease in patients with non-ST segment

elevation acute coronary syndromes. *Coron. Artery Dis.*, 100, 561-562.

50. Young J, Libby P, Schonbeck U. (2002). Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombos. Haemostas.*, 88, 554-567.

Сведения об авторах

Information about the authors:

Бардымова Татьяна Прокопьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел.: (3952) 46-71-30; e-mail: tpbardymova@mail.ru)

Вардимова Татьяна Прокопьевна – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology Of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileiniy, 100; tel.: (3952) 46-71-30; e-mail: tpbardymova@mail.ru)

Протасов Константин Викторович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии и кардиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (тел.: (3952) 46-11-35; e-mail: k.v.protasov@gmail.ru)

Protasov Konstantin Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Docent, Professor at the Department of Therapy and Cardiology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (tel.: (3952) 46-11-35; e-mail: k.v.protasov@gmail.ru)

Цыреторова Сэсэг Самбуевна – аспирант кафедры эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru)

Tsyretorova Seseg Sambuevna – Postgraduate at the Department of Endocrinology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru)

Донирова Оюна Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии № 1 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: (3012) 23-01-09; e-mail: donirova@mail.ru)

Donirova Oyuna Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology Unit N 1 of N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (670031, Ulan-Ude, Pavlova str., 12; tel.: (3012) 23-01-09; e-mail: donirova@mail.ru)