

УДК: 616.379 – 008.64 : 616.127 – 092 - 07

Ураження міокарду на тлі цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії

Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В.

Харківський національний медичний університет

Некоронарогенні захворювання міокарду - одна з найбільш актуальних та складних проблем сучасної кардіології. Актуальність її підтверджується зростанням захворюваності міокардитами, кардіоміопатіями (КМП), трудностю об'єктивізації тих чи інших захворювань міокарду, розвитком їх переважно в осіб молодого та працездатного віку, формуванням важких наслідків захворювання.

Питання уніфікації та впорядкування номенклатури захворювань міокарду некоронарогенної природи були розглянуті Робочою групою експертів ВООЗ разом з Міжнародним товариством і Федерацією кардіологів у 1986 р. Згідно з цією класифікацією будь-які захворювання міокарда, що пов'язані з порушенням його функції, називають КМП, незалежно від етіології [1]. КМП є самостійним захворюванням, що може розвиватися як ідіопатично, так і під впливом патологічних факторів супутніх захворювань. Важкими наслідками КМП є діастолічна та систолічна дисфункції, які з часом призводять до розвитку хронічної серцевої недостатності (СН) [2, 3, 4]. На ІХ Національному конгресі кардіологів України було прийнято й рекомендовано підрозділяти всі фенотипи КМП (гіпертрофічний, дилатаційний, аритмогенну дисплазію правого шлуночка, рестриктивний, некласифікований) на сімейні та несімейні. Сімейні, в свою чергу, поділяються на ідентифіковані генні дефекти та КМП з відомим генним підтипом захворювання, мітохондріальні, хвороби метаболізму. Несімейні підрозділяють на ідіопатичні, ендокринні, токсичні, аліментарні, алкогольні, перипартальні, тахікардіопатії, «спортивне серце», КМП у дітей, матері яких хворіють на інсулінзалежний цукровий діабет (ЦД), запальні КМП/міокардити [5]. Межі між запальними, дегенеративно-дистрофічними та склеротичними процесами, що відбуваються в міокарді, умовні. Можливі варіанти їх комбінації та переходу, тому розмежування між різними варіантами ураження міокарду є складною справою, а часто їх неможливо диференціювати навіть із застосуванням сучасних клінічних методів дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ тощо). Цим певною мірою можна пояснити те, що у формулюванні клінічного діагнозу сьогодні багато умовного і навіть суперечливого. Жодну з класифікацій захворювань міокарда не можна вважати досконалою, оскільки далеко не все відомо про їхню етіологію, патогенез, особливості клінічних проявів.

Найбільший інтерес, на наш погляд, представляють КМП на тлі ендокринних захворювань. Серед інших КМП ендокринного генезу спеціалісти «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. Стражеска» виділяють діабетичну КМП, яка виникає незалежно від ураження коронарних судин за рахунок мікро-, макроангіопатії, метаболічного пошкодження кардіоміоцитів і діабетичної автономної нейропатії, що характерні для ЦД. КМП на тлі ЦД є поліфакторним захворюванням і призводить до зменшення еластичності лівого шлуночка (ЛШ), діастолічної дисфункції (ДД), систолічної дисфункції та розвитку хронічної СН незалежно від інших причин [4, 6, 7, 8, 9].

Захворюваність на ЦД швидко збільшується в усіх без винятку країнах світу, і вже набула масштабів епідемії. В індустріально розвинених країнах розповсюдженість ЦД сягає 2–4% загальної популяції, а в групі осіб старше 65 років цей показник

наближається до 10% [10, 11]. Особливо стрімко зростає частота ЦД 2 типу, яка складає понад 85-90% всіх випадків захворювання на ЦД [12].

Проблема ЦД є дуже актуальною й для України, де на початок 2011 р. було зареєстровано 1 813 000 хворих на ЦД. З них приблизно 90-95 % – пацієнти з ЦД 2 типу. Проте кількість людей з недиагностованою патологією реально перевищує у 3-4 рази. [3, 13, 14].

Патологія серцево-судинної системи є більш ніж у половини хворих на ЦД, за даними деяких авторів, її розповсюдженість сягає 90–100 % [15, 16]. Серед хворих старших вікових груп, що страждають на ЦД 2 типу, гострі ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС) стають причиною смерті в 11 разів частіше, ніж серед осіб такого ж віку, що не страждають на діабет. ЦД є фактором, який за значущістю можна порівняти з раніше перенесеним інфарктом міокарду [11, 17]. За даними ВООЗ, понад 75% хворих на ЦД 2 типу помирають внаслідок судинних хвороб [18].

У 1972 р. Rubler et al. вперше описали існування КМП у хворих із застійною СН за відсутності ознак коронарного атеросклерозу [19]. У Фремінгемському дослідженні був виявлений епідеміологічний зв'язок ЦД зі специфічною кардіоміопатією [20]. Дані свідчили, що захворюваність на СН була у 2,4 рази вищою у чоловіків і у 5,1 рази вищою у жінок, які страждали на ЦД. Результати досліджень, що проводилися на початку 1980-х рр., продемонстрували наявність змін у судинах міокарду при ЦД [21]. Результати інших досліджень свідчили про гіпертрофію ЛШ та фіброз з ураженням дрібних судин різного ступеня тяжкості [22]. При патоморфологічному дослідженні були виявлені ознаки гіпертрофії міокарду, інтерстиціального фіброзу, змін ендотелію та потовщення базальної мембрани капілярів [23, 24]. На мікроскопічному рівні були виявлені зміни у дрібних інтрамуральних коронарних артеріях, зокрема зменшення їх просвіту, зумовлене проліферацією ендотеліальних клітин, потовщенням стінки артеріол через накопичення мукополісахаридів, пошкодження еластичних волокон, міоцитоліз та периваскулярний фіброз [25, 26]. Накопичення колагену типів I і III спостерігалося переважно у епікарді та периваскулярних ділянках, в той час як колаген типу IV здебільшого знаходився в ендокардіальному шарі [27].

Головна роль у розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлених розвитком мікро- й макроангіопатій, належить інсулінорезистентності (ІР), компенсаторній гіперінсулінемії та гіперглікемії, що запускають ряд патологічних механізмів [28, 29]. В результаті цих змін порушуються основні метаболічні процеси в організмі, включаючи обмін вуглеводів, жирів і білків, та порушуються зріст та диференціювання клітин, синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти, регуляція транскрипції генів тощо [30, 31].

Гіперглікемія є основним маркером ЦД, незалежно від його типу. За даними Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition, смертність від серцево-судинних захворювань чоловіків із ЦД 2 типу й без нього пов'язана з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [32]. При високому нормальному рівні HbA1c (5–6%) серцево-судинна смертність вище, ніж при HbA1c < 5%. Зростання рівня HbA1c на 1% підвищує ризик смерті на 28% незалежно від віку, рівня артеріального тиску і холестерину, маси тіла та куріння [32, 33]. Зростання рівня HbA1 на 1% збільшує ризик серцево-судинних захворювань на 18%, ІХС—на 13%, інсульту—на 17%, захворювань периферичних судин — на 28% [13, 29, 34].

У “діабетичному” серці спостерігається первинний дефект стимуляції процесів гліколізу й окислення глюкози, якому може належати одне з провідних місць у патогенезі МКМП на тлі ЦД. Зокрема, значне пригнічення цих процесів виявлено в ізольованих кардіоміоцитах та у хворих на діабет [26, 35]. Уповільнення утилізації глюкози та сповільнення її транспорту через мембрану сарколеми у міокарді хворих на ЦД, ймовірно, опосередковане порушенням функціонування транспортерів глюкози (*GLUT-1*, *GLUT-4*) [4]. Прозапальна та нейрогуморальна активація при діабеті може призводити до зниження чутливості міокарда до інсуліну безпосередньо або через

підвищення рівнів вільних жирних кислот (ЖК) [36, 37]. Активація процесів окислення глюкози і, відповідно, збільшення концентрації вільних ЖК зумовлює гальмівний вплив на функціонування піруватдегідрогеназного комплексу, що є одним із механізмів пригнічення окислення глюкози. Ці зміни призводять до зменшення резервів аденозинтрифосфорної кислоти у міокарді, що може спостерігатись у хворих на КМП на тлі ЦД 2 типу, в яких відзначено тенденцію до зростання концентрації вільних ЖК. Непрямим підтвердженням цього є встановлена резистентність до розвитку КМП у діабетичних щурів із незначно вираженою гіпертриацилгліцеринемією [23]. Вплив вищеописаних порушень на скорочувальну функцію міокарду виявлено в перфузованому серці генетично детермінованих діабетичних мишей. Дисфункція скорочувальної функції міокарду проявлялась підвищенням кінцево-діастолічного тиску ЛШ, пригніченням зростання тиску у ЛШ, фракції викиду та сили серцевих скорочень. Рівень гліколізу у “діабетичному” серці при надходженні екзогенної глюкози становив 48%, окислення глюкози—16%, а пальмітинової кислоти зріс удвічі (порівняно з контролем). Посилення експресії *GLUT-4* сприяло нормалізації метаболізму і скорочувальної функції міокарду [38]. Отримані результати вказують на роль порушень метаболізму глюкози в патогенезі діабетичної КМП.

З точки зору патофізіології, в основі діабетичної КМП лежить дисфункція дрібних судин серця (мікроангіопатія). При цьому порушується мікроциркуляція і розвиваються морфологічні та функціональні зміни міокарду [24, 30]. Особливого значення надають порушенням біоелектричної активності міокарду, зниженню його скорочувальної здатності й розвитку декомпенсації міокарду [13]. Таким чином, у хворих з КМП на тлі діабету виникають передумови для порушень ритму й провідності серця. При вивченні зв'язку між тривалістю ЦД 2 типу й аритміями серця прямої залежності не виявлено, однак частота та важкість аритмій залежать від тяжкості діабету та ступеня вираженості КМП [39]. При дослідженні варіабельності серцевого ритму було встановлено пряму залежність між ступенем патологічних змін у міокарді та зниженням варіабельності серцевого ритму, яке є фактором ризику виникнення порушень ритму й провідності серця, зокрема аритмій, що загрожують життю [40]. Крім ураження судин, у зв'язку з діабетичною вегетативною (автономною) нейропатією також змінюється нервова регуляція роботи серця. Серцево-судинна система має інтенсивну симпатичну та парасимпатичну іннервацію, тому ураження вегетативної нервової системи вже на початкових стадіях відбивається на діяльності серця та судин. Діабетична кардіальна нейропатія є специфічним ураженням серцево-судинної системи при ЦД. Вона характеризується стійкою тахікардією, ортостатичною гіпотензією, фіксованим серцевим ритмом [39]. За даними ряду дослідників вегетативна дисфункція починається з пошкодження симпатичної нервової системи, пізніше з'являються ознаки ураження парасимпатичної нервової системи [41]. Зворотного розвитку в даному процесі не спостерігається. Порушується адаптаційна рефлекторна реакція серцево-судинної системи зокрема на фізичне навантаження та на перехід з горизонтального положення у вертикальне [42, 43].

Виявлення ознак діабетичної КМП при ехокардіографічному дослідженні (ЕхоКГ) є складним завданням. Вивчення цього явища почалося в першій половині 1990-х рр., коли з'явилися результати Фремінгемського дослідження, які свідчили про збільшення маси ЛШ у жінок, хворих на діабет, незалежно від інших традиційних факторів ризику [44]. Подальші дослідження підтвердили наявність змін у міокарді хворих на ЦД обох статей та документували незалежний зв'язок між діабетом або порушенням толерантності до глюкози та структурною патологією ЛШ (концентричним ремоделюванням міокарду) [45, 46]. Порушення толерантності до глюкози також негативно впливає на заповнення ЛШ під час діастолі, навіть у разі нормальної функції ЛШ [47, 48]. Сучасні методи ультразвукової доплерографії

дозволяють виявляти та кількісно оцінювати ДД та порушення коронарного резерву [49, 50, 51].

При доплерівській ЕхоКГ початкові порушення релаксації ЛШ характеризуються зменшенням діастолічного кровотоку в ранній фазі та збільшенням його у пізній фазі, що вважається ранньою ознакою ДД (I ступінь) [24]. При більш тяжких ступенях ДД наповнення відбувається здебільшого в ранню фазу діастолі з подальшим уповільненням. Поворотним моментом у розвитку ДД є проміжна стадія – псевдонормальний паттерн, - при якому підвищується тиск наповнення ЛШ, щоб підтримувати нормальний серцевий викид. Псевдонормальний та нормальний паттерн неможливо розпізнати шляхом оцінювання трансмітрального потоку, оскільки він залежить від переднавантаження. Відповідно трансмітральне відношення E/A має U-подібну форму: у пацієнтів зі значеннями менше 0,6 (порушення релаксації) та більше 1,5 (рестриктивний паттерн) підвищений ризик смерті, в той час як у хворих зі значеннями від 0,6 до 1,5 негативного прогностичного впливу не зареєстровано [46, 50]. Ці показники мають фундаментальне значення для досліджень хворих на ЦД 2 типу без ІХС, у яких часто спостерігаються порушення релаксації ЛШ при збереженій систолічній функції. Коли з'являються клінічні прояви, зокрема задишка, цей розлад називають «ізолюваною» діастолічною СН. В основі цих змін, імовірно, лежать фіброз міокарду та апоптоз кардіоміоцитів [7, 52]. З часом у хворих на ЦД може з'явитися псевдонормальний паттерн. На цій стадії для точного оцінювання ДД необхідне додаткове дослідження маневру Вальсальви, венозного кровоплину в легенях та/або визначення об'єму лівого передсердя. У 140 дорослих хворих (16% страждали на ЦД) індекс об'єму лівого передсердя був пов'язаний зі ступенем ДД незалежно від фракції викиду, віку, статі та судинних факторів ризику [24, 53]. Псевдонормальний паттерн вдалося розпізнати у 28% хворих на діабет завдяки маневру Вальсальви (зменшення відношення E/A більше або рівно 25%) та/або дослідженню легеневого венозного кровоплину (тривалість швидкості передсердного повернення більша за тривалість мітрального A [54, 55].

Останні досягнення відкривають нові перспективи використання ЕхоКГ при КМП на тлі ЦД 2 типу. Відхилення у побудові міокарду та, відповідно, його діастолічних характеристиках і тиску заповнення ЛШ може бути опосередковано змінами у коронарній мікроциркуляції. Пошкодження дрібних судин, яке спостерігається при ЦД 2 типу, може призводити до пошкодження кардіоміоцитів та реактивного фіброзу. Хоча для розвитку дифузного інтерстиціального фіброзу вогнищевих мікроваскулярних ушкоджень, імовірно, недостатньо, ці спостереження відображують структуру, а не функцію коронарних мікросудин [2, 26]. Коронарну мікроциркуляцію можна оцінювати за допомогою трансторакальної ЕхоКГ шляхом візуалізації дистальної лівої передньої нисхідної артерії, а також шляхом оцінювання резерву коронарного кровотоку як відносну гіперемію у порівнянні зі швидкістю у спокої [56, 57]. Резерв коронарного кровотоку характеризується відмінним співпадінням з результатами інвазивних досліджень, може використовуватись на практиці, і є добре відтворюваним [56]. За відсутності епікардіального коронарного стенозу порушений резерв коронарного кровотоку вказує на мікросудинну дисфункцію [57]. Зниження резерву коронарного кровотоку документовано при ЦД 1 та 2 типів; це вважається прямим наслідком гіперглікемії [58]. Альтернативним поясненням є IP, яка впливає на резерв коронарного кровотоку при cold pressure test [59]. Функції ендотелію порушуються вже на ранніх стадіях діабету, що може впливати на резерв коронарного кровотоку та розвиток ДД [2]. Схожий взаємозв'язок між ступенем зменшення коронарного резерву та тяжкістю ДД спостерігається і при неускладненій артеріальній гіпертензії, ще одному стані, який характеризується порушеннями коронарної мікроциркуляції [50, 60]. Такий зв'язок стає зрозумілим, якщо враховувати, що коронарний кровоплин відбувається здебільшого під час діастолі. Як зменшення

резерву коронарного кровотоку, так і ДД пов'язані з ІР [61, 62], концентричним ремоделюванням ЛШ, розладами симпатичної іннервації, порушеннями з боку ренін-ангіотензинової системи та ендотеліальною дисфункцією [38]. Зважаючи на це, можна припустити, що при ДД ураження коронарних мікросудин відіграє механічну роль. Детермінанти мікрovasкулярної дисфункції при ЦД, зокрема гіперглікемія та ІР, поряд з такими чинниками, як підвищений симпатичний тонус, ендотеліальна дисфункція та концентричне ремоделювання ЛШ, сприяють розвитку КМП [63]. Наступним кроком може бути систолічна дисфункція, що пов'язана зі зміною діастолічних властивостей та мікроциркуляції у міокарді. Таким чином, ультразвукове дослідження серця у хворих на МКМП при ЦД 2 типу обов'язково має включати оцінювання діастолічної функції та вимірювання тиску заповнення ЛШ.

Хоча перше описання МКМП на тлі ЦД датовано 1972 роком, у подальшому вдалося досягти лише помірних успіхів у вивченні патологічних змін, що лежать в основі її розвитку, зокрема механізмів міокардіального фіброзу. Зважаючи на збільшення захворюваності та розповсюженості серцевої патології на тлі ЦД 2 типу, подальше вивчення ураження міокарду у хворих на діабет набуває великого значення, зокрема щодо розробки удосконалених методів діагностики та лікування.

Резюме

Поражение миокарда на фоне сахарного диабета: фокус на патогенетические и диагностические особенности кардиомиопатии

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

В настоящее время сахарный диабет признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией во всех без исключения странах мира. Одним из тяжелых последствий диабета является патология сердечно-сосудистой системы, которая проявляется не только ускоренным развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца, но и развитием специфической диабетической кардиомиопатии, следствием которой является диастолическая и систолическая дисфункции, а затем и формирование хронической сердечной недостаточности.

В статье освещены современные взгляды на патогенетические особенности, патоморфологические признаки кардиомиопатии при сахарном диабете 2 типа, а также обоснована целесообразность ранней диагностики кардиомиопатии у больных диабетом с помощью эхокардиографического исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, эхокардиографическое исследование.

Резюме

Ураження міокарду на тлі цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії

Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова

В даний час цукровий діабет визнаний експертами ВООЗ неінфекційної епідемією у всіх без винятку країнах світу. Одним з важких наслідків діабету є патологія серцево-судинної системи, яка проявляється не тільки прискореним розвитком атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а й розвитком специфічної діабетичної кардіоміопатії, наслідком якої є діастолічна і систолічна дисфункції, а потім і формування хронічної серцевої недостатності.

У статті висвітлено сучасні погляди на патогенетичні особливості, патоморфологічні ознаки кардіоміопатії при цукровому діабеті 2 типу, а також обґрунтовано доцільність ранньої діагностики кардіоміопатії у хворих на діабет за допомогою ехокардіографічного дослідження.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, ехокардіографічне дослідження.

Myocardial damage in diabetes mellitus: focus on the pathogenetic and diagnostic features of cardiomyopathy

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Diabetes mellitus is a non-infectious epidemic in all the countries of the world according to the testimony of experts of WHO. The pathology of the cardiovascular system is one of the worst effects of diabetes, that is manifested not only accelerated the development of atherosclerosis and coronary heart disease, but also the development of a specific diabetic cardiomyopathy, the consequence of which is the diastolic and systolic dysfunction, and then the formation of chronic heart failure.

In this article was provided the current views on the pathogenetic features, pathological features of cardiomyopathy in type 2 diabetes, as well as the expediency of early diagnosis of cardiomyopathy in diabetic patients by echocardiography.

Key words: type 2 diabetes, cardiomyopathy, diastolic dysfunction, echocardiographic study.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies / Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93(5). — P. 841-842.
2. Aneja A. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options / Aneja A., Tang W.H.W., Bansilal S. et al. // *Am J Med*. — 2008. — Vol. 121. — P. 748-757.
3. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / В.Н. Коваленко // К.: Морион, 2008. — 1404 с.
4. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects / Boudina S., Abel E.D. // *Rev Endocr Metab Disord*. — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 31–39.
5. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2008): <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf>
6. Saunders J. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms / Saunders J., Mathewkutty S., Drazner M.N., Mc. Guire D.K. // *Herz*. — 2008. — Bd. 33, № 3, S. 184-190.
7. Rijzewijk L.J. Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Smith J.W.A. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2008. — Vol. 52, №. 22. — P. 1793-99.
8. de Simone G. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study / de Simone G., Devereux R.B., Chinali M. et al. // *J. Hypertens*. — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 353-360.
9. Hayat S.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment / Hayat S.A., Patel B., Khatrar R.S. et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2009. — Vol. 107. — P. 539 – 57.
10. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes care*. — 2010. — Vol. 33. — Supp. 1. — S62-S69.
11. IDF Atlas, 2011. — www.idf.org, accessed 09.12.2011.
12. IDF: Non-Communicable Diseases: time to pay attention to the silent killer // IDF. — 2010. (<http://www.idf.org/node/4383/>).
13. Маньковский Б.Н. Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // *Вісник фармакології та фармацевції*. — 2007. — № 2. — С. 20-25.
14. Наказ № 1118 МОЗ України від 21 грудня 2012 року «Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». Повний текст: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_1_2012_.pdf
15. Turnbull F.M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes / Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52. — P. 2288 – 98.
16. Codario R.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / NY.: Humana Press. — 2011. — 384.
17. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вид. до II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. - Київ, Україна, 2008. — 134 с.
18. Информационный бюллетень ВОЗ–312, сентябрь 2006 г. <http://www.who.int>
19. Rubler S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z. et al. // *Am. J. Cardiol*. — 1972. — Vol. 30. — P. 595–602.
20. Fein F.S. Diabetic cardiomyopathy / Fein F.S., Sonnenblick E.H. // *Prog Cardiovasc Dis*. — 1985. — Vol. 27. — P. 255–70.

21. Gherasim L. A morphological quantitative study of small vessels in diabetic cardiomyopathy / Gherasim L., Tasca C., Havriliuc C. et al. // *Morphol. Embryol. (Bucur)*. – 1985. – Vol. 31. – P. 191–5.
22. Sunni S. Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries / Sunni S., Bishop S.P., Kent S.P., Geer J.C. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1986. – Vol. 110. – P. 375–81.
23. Fang Zhi You. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Fang Zhi You, Prins J. B., Marwick T. H. // *Endocrine Reviews*. — 2008. — Vol. 25, № 4 — P. 543–567.
24. From A. M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction / From A.M, Scott C.G., Chen H.H. // *J. Am. Coll. Card.* – 2010. – Vol. 55 (4). – P. 300 – 5.
25. Nunoda S. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus / Nunoda S., Genda A., Sugihara N. et al. // *Heart Vessels*. – 1985. – Vol. 1. – P. 43–7.
26. Asbun J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy / Asbun J., Villarreal F.J. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. - Vol. 47, №. 4. – P. 693–700.
27. Schalkwijk C.G. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction / Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. // *Clin. Sci.* – 2009. – Vol. 109. – P. 143–59.
28. Кравчун Н.А. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція / Н.А. Кравчун // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. - 2007. - С.1-4.
29. Emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 2215-22.
30. Хворостинка В.Н. Клиническая эндокринология / В.Н. Хворостинка, В.Н. Лесовой, Т.А. Моисеенко. – Харьков «Факт», 2008. – 541.
31. Драпкина О.М. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // *Фарматека*. - 2009. - №15. - С.61-65.
32. Khaw K.T. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / Khaw K.T., Wareham N., Bingham S. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 141. – P. 413–20.
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011 // *Diabetes care*. – 2011. - Vol. 34. – S11-S61.
34. Duckworth W. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 129-139.
35. Pfofzner A. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance / Pfofzner A., Langenfeld M., Kunt T. et al. // *Clin. Lab.* - 2008. – Vol. 49. –P. 571–576.
36. Al Zadjali M.A. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure / Al Zadjali M.A., Godfrey V., Khan F. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, №9. – P. 747-753.
37. Ritchie R.H. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance / Ritchie R.H. // *Heart Lung Circ.* – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 11-18.
38. Fiordaliso F. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death / Fiordaliso F., Leri A., Cesselli D., et al. // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 50. – P. 2363–75.

39. Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2008. - №11 (2). - С. 47-53.
40. Сторожаков Г.И. Руководство по кардиологии. Учебное пособие в 3 томах / Г.И. Сторожаков, А.А. Горбаченков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т.1 – С. 7-672.
41. Фломин Ю.В. Диабетическая нейропатия в практике невролога / Ю.В. Фломин, Л.В. Войнилович // Нейрон-ревью. – 2011. – №1. - С.4-39.
42. Джалилова Е.А. Патогенез «диабетичного серця» / Е.А. Джалилова, Ю.Я. Кривко, Е.В. Пальтов, І.В. Вілхова // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2008. - №4(44). - С.61-65.
43. Кравчун Н.А. Диабетическая полинейропатия / Н.А. Кравчун // Новая медицина тысячелетия. - 2009. - №3. - С.7-13.
44. Galderisi M. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study) / Galderisi M., Anderson K.M., Wilson P.W. et al. // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 85–9.
45. Lee M. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women. The Cardiovascular Health Study / Lee M., Gardin J.M., Lynch J.C. et al. // Am. Heart. J. – 1997. – Vol. 133. – P. 36–43.
46. Bella J.N. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study) / Bella J.N., Devereux R.B., Roman M.J. et al. // Am J Cardiol. - 2008. – Vol. 87. – P. 1260–5.
47. Lago R.M. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials / Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. // Lancet. – 2008. – Vol. 370. – P. 1129 – 1136.
48. Liu J.E. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study / Liu J.E., Palmieri V., Roman M.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 37. – P. 1943–9.
49. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии / У.Вилкенсхоф, И.Крук. – М.: Медицинская литература, 2007. – 223 с.
50. Galderisi M. Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy Evaluation by Doppler Echocardiography / Galderisi M. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. - Vol. 48, № 8. – P. 1548–51.
51. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. – Москва: Медпресс-информ, 2012. – 206 с.
52. Сергієнко В.О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, Єфімов А.С. // Журн. АМН України. – 2010. - Т. 16, №2. — С. 225–244.
53. Tsang T.S.M. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden / Tsang T.S.M., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 90. – P. 1284 –9.
54. Poirier P. Diastolic dysfunction in normotensive men with well controlled type 2 diabetes 2 / Poirier P., Bogaty P., Garneau C. et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 24. – P. 5–10.
55. Douglas P.S. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/ SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography / Douglas P.S., Garcia M.J., Haines D.E. et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 229-67.
56. Nagueh S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. // Europ. J. of Echocardiography. – 2009. – Vol.10. – P. 165-193.

57. Rigo F. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography / Rigo F., Richieri E., Pasanisi E., et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 91. – P. 269–73.
58. Srinivasan M. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus / Srinivasan M., Herrero P., McGill J.B., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 42–8.
59. Quinones M.J. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals / Quinones M.J., Hernandez-Pampaloni M., Schelbert H., et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 140. – P. 700–8.
60. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М.: Видар. – 2008. – 500 с.
61. Schalkwijk C.G. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction / Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. // *Clin. Sci.* – 2009. – Vol. 109. – P. 143–59.
62. Wisniacki N. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure / Wisniacki N., Taylor W., Lye M., Wilding J.P. // *Heart.* – 2009. – Vol. 91. – P. 32–7.
63. Khavandi K. Diabetic cardiomyopathy – a distinct disease? / Khavandi K., Khavandi A., Asghar O. et al. // *Best Pract. & Res. Clin. Endocr. & Metabol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 347–360.