

В.О. Сергієнко

КАРДІОМІОПАТІЯ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ: ЗНАЧЕННЯ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ, ГІПЕР-С-ПЕПТИДЕМІЇ, ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ ТА ЧИННИКІВ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Частина I. Значення гіперінсулінемії, гіпер-С-пептидемії та гіперлептинемії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Наразі виділяють такі форми ураження серця за цукрового діабету (ЦД): діабетична кардіоміопатія (ДКМП), основним патогенетичним чинником якої вважають метаболічні порушення в міокарді (МК), ІХС, головною причиною розвитку якої є атеросклероз коронарних судин, а також поєднання цих двох форм [2]. Патолофізіологічно ДКМП — це зміни судин МК у вигляді мікроангіопатії. Внаслідок морфологічних і функціональних змін МК порушується мікроциркуляція. У патогенезі ДКМП провідне місце, ймовірно, належить гіперінсулінемії (ендо-, екзогенній), інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії, які спричиняють порушення вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові [2, 3, 21].

Гіперінсулінемія разом із периферичною резистентністю до інсуліну є важливим чинником у виникненні метаболічного синдрому (МС), ЦД 2-го типу та послабленні регуляції сигнальних молекул інсуліну, і, ймовірно, сприяє погіршенню чутливості до гормону, що виявляється у випадках із підвищеною концентрацією інсуліну в сироватці крові [2, 3].

Донедавна вважалося, що С-пептид є біологічно інертною сполукою, побічним продуктом біосинтезу інсуліну. Проте зараз встановлено, що він є гормонально активним пептидом [8, 19, 23]. С-пептид може стимулювати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема Na^+ , K^+ -АТФазу в ізольованих нефроцитах [12, 13]; MAP-кіназу у фібробластах і ендотеліоцитах легень, аналогічно активації протеїнкінази-С і PI3-кінази [14]; ефекти NO в ендотеліоцитах *in vitro*, які визначаються індукцією надходження до клітини Ca^{2+} [9], що свідчить про його біологічну активність.

З'являється все більше вірогідних даних, що лептин є додатковим незалежним компонентом МС, зо-

крема гіперлептинемія може підвищувати ризик серцево-судинних захворювань. На підставі аналізу літератури можна говорити про недостатньо вивчений вплив лептину на розвиток ДКМП [18]. Крім лептину, адипоцити продукують естрогени, цитокіни, ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену-1, ліпопротеїніпазу, адипсин, адінопектин, інтерлейкіни, чинник некрозу пухлин α (ЧНП- α), трансформуючий чинник росту β тощо. Відомо, що цитокіни підвищують вміст у крові маркерів запалення (С-реактивного білка тощо), активують коагуляцію та погіршують ліпідний профіль [1, 15].

Мета роботи — вивчити особливості концентрації циркулюючого інсуліну, параметрів інсулінової резистентності, вмісту С-пептиду, лептину у хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною кардіоміопатією.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 38 хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП без верифікованої АГ; 32 пацієнти із ЦД 2-го типу з наявністю АГ; 14 осіб із ЦД 2-го типу без АГ і ДКМП; 15 хворих із діагнозом "гіпертонічна хвороба І стадія, І ступінь АГ" і фізіологічними показниками глікозотолерантного тесту (ГТТ). З метою контролю отримано відомості про стан досліджуваних показників у 12 практично здорових людей віком $51,9 \pm 8,8$ року (вік та індекс маси тіла в обстежених пацієнтів та осіб контрольної групи були аналогічними, $p > 0,05$). Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД проводили відповідно до рекомендацій Європейського бюро ВООЗ і Міжнародної діабетичної федерації [6].

Верифікацію діагнозу ДКМП проводили на підставі наявності змін внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК за допомогою еходоплеркардіографії; проведення ЕКГ; добового моніторингу ЕКГ, АТ (ДМАТ); визна-

чення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи та систем її вегетативної регуляції [5].

Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК виконували ехокардіографічно за допомогою апарата "Siemens Sonoline Versa Plus" (ФРН). ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 виробництва UTAS (Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях; Холтер-ЕКГ — із використанням холтерівської системи ЕКГ "ЕС-3Н" виробництва "Labtech" (Угорщина). Час запису складав 24 год. [3]. ДМАТ проводили за допомогою монітора АТ "ABPM-04" виробництва "Meditech" (Угорщина).

Визначення HbA1c у венозній крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США); концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ), С-пептиду, лептину у сироватці крові — за допомогою тест-наборів Immunotech Insulin IRMA, Immunotech C-peptide, Immunotech Leptin (Чехія). Визначали індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР), індекс функції β -клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК). Розрахунок індексу інсулінової резистентності (НОМА-ІР) проводили за формулою: $\text{НОМА-ІР} = G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$, де G_0 — рівень глюкози у плазмі крові натще (ммоль/л); Ins_0 — вміст ІРІ у сироватці крові натще (пмоль/л); $\text{НОМА-ФБК} = \text{Ins}_0 \times 20 / (G_0 - 3,5)$. Розрахунок індексу чутливості до інсуліну — Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) проводили за формулою: $1 / (\log \text{Ins}_0 + \log G_0)$.

Статистичний аналіз виконували варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стьюдента та непараметричного критерію Wilcoxon. Для порівняльного аналізу відносних величин між різними групами використовували t-критерій Фішера згідно з аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0). Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної та описової статистики (стандартний пакет статистичних розрахунків Statistika, Foxbase, Excel) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у хворих на ГХ із незмінними показниками ГТТ спостерігається підвищення рівня циркулюючого інсуліну до $16,31 \pm 0,55$ мкМО/мл, але він не виходить за межі нормативних значень. Вміст ІРІ у пацієнтів із ЦД 2-го типу без верифікованої ДКМП та АГ складав $18,04 \pm 0,56$ ($p < 0,001$; $p_1 < 0,05$). У хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП і без верифікованої АГ встановлено найбільш виражену

гіперінсулінемію (концентрація ІРІ складала $31,23 \pm 0,47$ мкМО/мл, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Виявлені зміни концентрації ІРІ супроводжувались аналогічною динамікою параметрів НОМА-ФБК (таблиця, рис. 1).

Визначення індексу ІР за допомогою НОМА-алгоритмів дозволило підтвердити суттєве зниження чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з особами без ЦД, причому найбільш виражену ІР зареєстровано у хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП і без верифікованої АГ (рис. 2). Підвищення рівня ІРІ супроводжувалося вірогідним зниженням індексу QUICKI (рис. 3). Значення QUICKI у контрольній групі складало $0,58 \pm 0,011$; $0,52 \pm 0,0038$ серед хворих на ГХ із фізіологічними значеннями ГТТ ($p < 0,001$); $0,49 \pm 0,0049$ серед хворих на ЦД 2-го типу без АГ і ДКМП ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$); $0,43 \pm 0,0018$ серед хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП без АГ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$); $0,45 \pm 0,0029$ серед хворих на ЦД 2-го типу та АГ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

Гіперінсулінемія (ГІ) та/або ІР, ожиріння, гіпертриацилгліцеринемія можуть впливати на показники інтервалу QTс і дисперсії QTс, результати автономних тестів, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTс шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігалось у практично здорових людей під час проведення ГТТ. Ймовірно, можливими молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na^+, K^+ -АТпази, утворення NO, інгібіція Ca^{2+} -АТпази й активація Na^+/H^+ -антипорту. Теоретично, зменшення доступності NO *in vivo*, яке спостерігається під час моделювання гострої гіперглікемії, можливо, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} .

Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймовірно, стимулює електричну нестабільність шлуночків, що призводить до високого ступеня ризику порушень біологічного ритму та синдрому "раптової" смерті [2].

В умовах фізіологічної норми концентрація циркулюючого лептину складала $5,25 \pm 0,65$ мкг/л (таблиця). У хворих на ГХ із незмінними показниками ГТТ встановлено невірогідне збільшення вмісту лептину до $5,78 \pm 0,59$ мкг/л ($p > 0,05$); у пацієнтів решти груп — більш значне та вірогідне. Кореляційний аналіз встановив виражений прямий зв'язок між рівнями інсуліну та лептину натще ($r = 0,75$, $p < 0,001$).

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу і, надто, у пацієнтів із верифікованою ДКМП виявлено вірогідне збільшення концентрації лептину в 1,6–3,8 разу, що,

Рівні циркулюючого інсуліну, глюкози, С-пептиду та лептину в обстежених групах (М±m)

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ГХ (n=15)	Хворі на ЦД 2-го типу без ДКМП та АГ (n=14)	Хворі на ЦД 2-го типу ДКМП (n=38)	АГ (n=32)
Інсулін (мкМО/мл)	11,23±0,67	16,31±0,55 p<0,001	18,04±0,56 p<0,001 p ₁ <0,05	31,23±0,47 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	23,9±0,36 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Препрандіальна глікемія (ммоль/л)	5,1±0,06	5,4±0,05 p<0,001	6,5±0,22 p<0,001 P ₁ <0,001	6,9±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	6,8±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
С-пептид (пмоль/л)	658,7±33,35	837,9±27,85 p<0,001	971,2±30,96 p<0,001 P ₁ <0,01	1573,9±33,24 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1189,9±25,91 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лептин (мкг/л)	5,25±0,65	5,78±0,59 p>0,05	14,11±0,65 p<0,001 p ₁ <0,001	22,03±0,33 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,21±0,36 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p<0,001

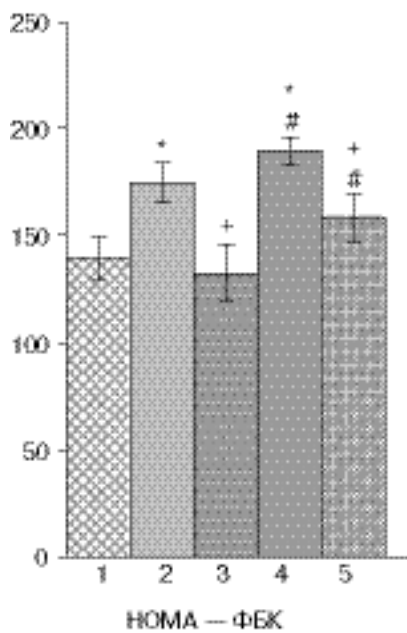


Рис. 1

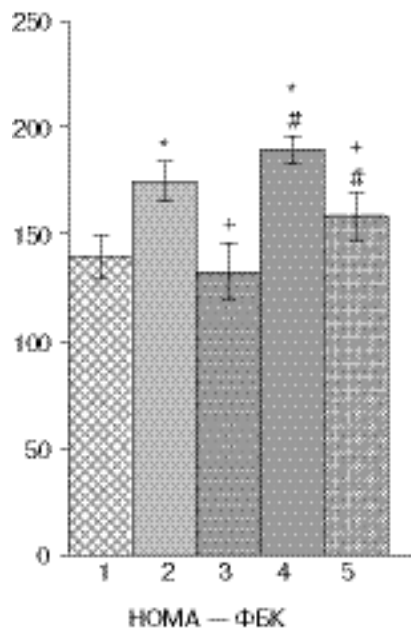


Рис. 2

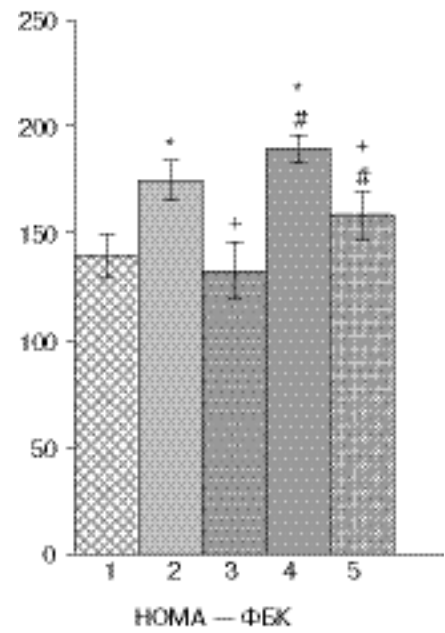


Рис. 3

Рис. 1. Показники НОМА-індексу функції бета-клітин в обстежених групах.

Рис. 2. Показники НОМА-індексу ІР в обстежених пацієнтів.

Рис. 3. Показники QUICKI-індексу в обстежених пацієнтів.

1 — контрольна група; 2 — хворі з ГХ і незмінним ГТТ; 3 — пацієнти з ЦД 2-го типу без АГ і ДКМП; 4 — хворі на ЦД 2-го типу з ДКМП без АГ; 5 — хворі з ЦД 2-го типу та АГ. Різниця є вірогідною: * — з контрольною групою; + — з показниками у 2-й групі; # — з показниками у 3-й групі; & — з показниками у 4-й групі.

ймовірно, зумовлено резистентністю до ендогенного лептину. Ознакою лептинорезистентності є коефіцієнт лептин/ТГ сироватки крові [15]. Нами встановлено, що значення коефіцієнту у хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП значно перевищує фізіологічні параметри ($p < 0,001$).

Одним з етіологічних чинників ДКМП є приєднання або прогресування метаболічного синдрому — симптомокомплексу взаємопов'язаних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, механізм розвитку якого обумовлено прогресуванням ІР [2, 15]. Не останню роль у патогенезі МС відіграє лептин — багатофункціональний гормон жирової тканини. Важливим регулятором секреції лептину є ГІ. Лептин активує вихід K^+ із клітин, сприяє гіперполяризації мембран β -клітин підшлункової залози, що супроводжується пригніченням секреції інсуліну. Проте індукований інсуліном синтез лептину гальмується катехоламінами, які активують β -адренорецептори [2, 15]. Лептин є потенціальним медіатором симпатичної активації. Доведено наявність взаємозв'язку між гіперлептинемією (ГЛ) та активністю симпатичної нервової системи [3, 15]. Встановлено, що тривала інфузія лептину і його трансгенна гіперекспресія сприяють підвищенню АТ. Отже, ГЛ, діючи через гіпоталамічні шляхи, може сприяти симпатичній активації [3].

У хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП виявлено найбільш виражене збільшення вмісту С-пептиду (таблиця).

Гіпотеза про можливе значення С-пептиду в атерогенезі ґрунтується на результатах імуногістохімічних досліджень, які виявили, що у хворих на ЦД на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу гормонально активний пептид депонується переважно в субендотеліальному та ендотеліальному шарах стінки судин, причому існує кореляція між кількістю депозитів, віком, статтю та чинниками ризику серцево-судинних захворювань [9]. Водночас, у хворих на ЦД і пацієнтів з атеросклеротичними ураженнями та фізіологічними показниками тесту толерантності до глюкози не виявлено депозитів інсуліну або проінсуліну.

С-пептид ідентифіковано в атеросклеротичних бляшках судин хворих на ЦД, що дозволило припустити наявність проатерогенних ефектів пептиду, зокрема, здатності стимулювати хемотаксис моноцитів і Т-клітин [1]. Виявлено, що на ранніх стадіях атеросклерозу в тканині інтими судин, отриманих у хворих на ЦД, С-пептид, гладеньком'язові клітини (ГМК), моноцити/макрофаги та лімфоцити $CD4^+$ топографічно знаходяться поруч [7, 16]. Депозити С-пептиду виявлено у 100% обстежених хворих, ін-

фільтрацію моноцитами — у 77%, лімфоцитами $CD4^+$ — лише у 57%. Отримані результати дозволяють припустити, що депонування С-пептиду передує міграції у судинну стінку моноцитів і Т-клітин. Гіпотеза, сформульована завдяки цим дослідженням, стверджує, що на ранніх етапах атерогенезу С-пептид першим депонується у стінці судин, а далі, внаслідок процесів хемотаксису, акумулюються моноцити та лімфоцити $CD4^+$ [10]. С-пептид, на відміну від інсуліну, дозозалежно стимулює міграцію моноцитів і лімфоцитів $CD4^+$, потужніше індукує хемотаксис, ніж хемокіни [9, 10]. С-пептид опосередковує хемотаксичну діяльність за допомогою неідентифікованого G-білка, який зв'язує рецептор із подальшою активацією PI3-кінази γ . Результати цих досліджень дозволяють припустити, що інсулінова резистентність, преморбідні стадії ЦД 2-го типу супроводжуються дисфункцією, посиленням проникності ендотелію, депонуванням С-пептиду в ендотеліоцитах стінки артерій із подальшою інфільтрацією моноцитами та лімфоцитами $CD4^+$. Описані механізми, можливо, пояснюють причину швидкого й агресивного розвитку артеріосклерозу у хворих на ЦД 2-го типу. Крім того, С-пептид збільшує експресію $CD36$ -рецептора "очищувача" макрофагів в окислених ліпопротеїнах низької щільності атеросклеротичної бляшки [17]. Отримані результати свідчать, що С-пептид, крім ефектів хемотаксису до моноцитів, має здатність стимулювати диференціювання моноцитів/макрофагів у "піністи" клітини, що характеризує інший потенційний проатерогенний ефект цього пептиду.

С-пептид може експонувати біологічну діяльність у ГМК. Зокрема, на ранніх стадіях атеросклерозу у хворих на ЦД він виявляється паралельно розташуванню ГМК [11]. In vitro стимуляція ГМК С-пептидом супроводжується дозозалежною індуцією проліферації клітин, що підтверджено інкорпоруванням 3H -тимідину і дозволяє стверджувати про нові якості С-пептиду, а саме, про мітогенну для ГМК дію [10].

Виключно С-пептид індукує декілька сигнальних шляхів, включаючи ERK1/2-MARK і PI3-кіназний [20]. Гормонально активний пептид специфічно зв'язується на плазматичній мембрані, а активація цих сигнальних шляхів зумовлює залучення G-протеїн-зв'язаного рецептора [10]. С-пептид індукує проліферацію ГМК шляхом стимуляції фосфорилювання Src-кінази тирозину. PI3-кіназа/Akt та ERK1/2-MARK є важливими сигнальними шляхами регуляції проліферації ГМК, а фармакологічне пригнічення цих шляхів попереджує проліферацію ГМК, індуковану С-пептидом [7]. Отже, С-пептид

може стимулювати проліферацію ГМК таким чином: Src PI3-кіназа ERK1/2-MARK-залежна активація клітинного циклу. Отримані результати дозволяють зробити припущення, що С-пептид-індукованій проліферації ГМК, поряд із гіперінсулінемією та/або інсуліновою резистентністю, належить одне з чільних місць у патогенетичних ланцюгах розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу.

Питання про механізм розвитку АГ у рамках синдрому ІР дискутується, проте не виключено, що поєднаному впливу ІР, ГІ та порушень ліпідного обміну належить важлива роль у патогенетичних механізмах підвищення АТ у хворих на цукровий діабет. Такі ефекти інсуліну, як стимуляція симпатичної нервової системи, проліферація ГМК судинної стінки, зміни трансмембранного транспорту іонів, є пусковими механізмами у прогресуванні АГ. Отже, генез АГ за ЦД може бути опосередкованим компенсаторною гіперінсулінемією [1]. Іншим можливим медіатором симпатичної активації є лептин.

Отже, у пацієнтів із ЦД 2-го типу з верифікованою ДКМП і без діагностованої АГ спостерігається більш виражене збільшення концентрації циркулюючого інсуліну, С-пептиду, лептину, негативна динаміка параметрів, що характеризують інсулінову та лептинову резистентність. У хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП наявний тісний взаємозв'язок між гіперінсулінемією, параметрами ІР, гіперлептинемією та порушеннями ліпідного обміну, тобто складовими метаболічного синдрому.

Не викликає сумнівів необхідність подальшого вивчення особливостей взаємозв'язків між гіперінсулінемією, параметрами ІР, гіпер-С-пептидемією, гіперлептинемією та порушеннями ліпідного обміну за ДКМП, що дасть можливість поліпшити ранню діагностику та оптимізувати шляхи корекції метаболічних порушень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоміопатією спостерігається більш виражене збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, С-пептиду, лептину, індексу НОМА-ІР і зменшення QUICKI-індексу функції β -клітин.

2. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між показниками концентрації лептину та параметрами інсулінової резистентності.

3. У хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП наявний тісний взаємозв'язок між гіперінсулінемією, параметрами ІР, С-пептидом і гіперлептинемією, тобто складовими метаболічного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гитель Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза [Текст] / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клин. мед. — 2006, Вып. 6. — N 1. — С. 10–16.
2. *Діабетична кардіоміопатія* [Текст] / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов, Д.А. Єфімов, В.О. Сергієнко. — Львів. — Київ: "Кварт", 2007. — 341 с.
3. *Зубкова С.Т. Сердце при эндокринных заболеваниях* [Текст] / С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. — К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. — 200 с.
4. *Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel* [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. *Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование* [Текст] / Л.М. Макаров. — 2-е изд. — М.: Медпрактика — М, 2003. — 340 с.
6. *Международная диабетическая федерация. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа* [Текст] // Therapia. — 2006. — Т. 3, N1. — С. 5-10.
7. *Bruemmer D. C-Peptide in Insulin Resistance and Vascular Complications. Teaching an Old Dog New Tricks* [Text] // Circ. Res. — 2006. — Vol. 88, N8. — P. 1149-1151.
8. *C-Peptide and Atherogenesis: C-Peptide as a Mediator of Lesion Development in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus?* [Text] / N. Marx, D. Walter // Experimental Diabetes Research. — 2008. — Vol. 10, N 10. — P. 1115 — 1120.
9. *C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro* [Text] / N. Marx, D. Walcher, C. Raichle [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2004. — Vol. 24, N 3. — P. 540-545.
10. *C-peptide induces chemotaxis of human CD4-positive cells-involvement of pertussis toxin-sensitive G-proteins and phosphoinositide 3-kinase* [Text] / D. Walcher, M. Aleksic, V. Jerg [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N. 7. — P. 1664-1670.
11. *C-peptide induces vascular smooth muscle cell proliferation: involvement of Src-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and extracellular signal-regulated kinase 1/2* [Text] / D. Walcher, C. Babiak, P. Poletek [et al.] // Circulation Research. — 2006. — Vol. 99, N. 11. — P. 1181-1187.
12. *C-peptide is a bioactive peptide* [Text] / J. Wahren J., K. Ekberg, H. Jornvall // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50, N 3. — P. 503-509.
13. *C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats* [Text] / B. Samnegard, S. H. Jacobson, G. Jaremkov [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 532-538.
14. *C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy* [Text] / K. Ekberg, T. Brismar, B.-L. Johansson [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, N. 1. — P. 71-76.
15. *Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance* [Text] / M. Fasshauer, R. Paschke // Diabetologia. — 2003, Vol. 46. — N 4. — P. 1594-1603.

16. *Human proinsulin C-peptide prevents proliferation of rat aortic smooth muscle cells cultured in high-glucose conditions* [Text] / Y. Kobayashi, K. Naruse, Y. Hamada [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, N 11. — P. 2396-2401.
17. *Ligand-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by insulin and C-peptide in kidney proximal tubular cells: dependent on phosphatidylinositol 3-kinase activity* [Text] / N. M. Al-Rasheed, R. S. Chana, R. J. Baines [et al.] // *J. of Biological Chemistry*. — 2004. — Vol. 279, N. 48. — P. 49747-49754.
18. *Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis* [Text] / R. Wolk, P. Berger, R. J. Lennon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, N 9. — P. 1819-1824.
19. *Proinsulin C-peptide activates cAMP response element-binding proteins through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in mouse lung capillary endothelial cells* [Text] / T. Kitamura, K. Kimura, B.-D. Jung [et al.] // *Biochemical J.* — 2002, Vol. 366, part 3. — P. 737-744.
20. *Proinsulin C-peptide rapidly stimulates mitogen-activated protein kinases in Swiss 3T3 fibroblasts: requirement of protein kinase C, phosphoinositide 3-kinase and pertussis toxin-sensitive G-protein* [Text] / T. Kitamura, K. Kimura, B. D. Jung [et al.] // *Biochem. J.* — 2001. — Vol. 355, N 1. — P. 123-129.
21. *Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis* / J. R. Sowers, P. S. Sowers, J. D. Peuler // *J. Lab. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 123. — P. 647-652.
22. *Schlessinger J. New roles for Src kinases in control of cell survival and angiogenesis* [Text] // *Cell*. — 2000. — Vol. 100, N1. — P. 293-296.
23. *Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide* / T. Wallerath., T. Kunt, T. Forst [et al.] // *Nitric Oxide*. — 2003. — Vol. 9, N 2. — P. 95-102.

РЕЗЮМЕ

Кардиомиопатия при сахарном диабете 2-го типа: значение гиперинсулинемии, гипер-С-пептидемии, гиперлептинемии и факторов воспалительного процесса
Часть I. Значение гиперинсулинемии, гипер-С-пептидемии и гиперлептинемии
В.А. Сергиенко

Целью работы было изучение концентрации циркулирующего инсулина, С-пептида, лептина, параметров инсулиновой резистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической кардиомиопатией. Обследованы 38 больных СД 2-го типа с ДКМП без артериальной гипертензии; 32 пациента с СД 2-го типа и АГ; 14 пациентов с СД 2-го типа без АГ и ДКМП; 15 больных с диагнозом "гипертоническая болезнь I стадия, I степень АГ" и физиологическими показателями глюкозотолерантного теста. У больных СД 2-го типа с ДКМП наблюдается значительное увеличение концентрации иммунореактивного инсулина, С-пептида и лептина в плазме крови, индекса инсулиновой резистентности и уменьшение параметров QUICKI; выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями концентрации С-пептида, лептина и параметрами инсулиновой резистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия, инсулин, инсулиновая резистентность, С-пептид, лептин.

SUMMARY

Cardiomyopathy and type 2 diabetes mellitus: the value of hyperinsulinemia, hyper-C-peptidemia and hyperleptinemia
V. Serhiyenko

The aim of this study was to investigate the features of circulation insulin, leptin concentrations, parameters of insulin resistance in Type 2 diabetes mellitus patients (DM) with cardiomyopathy. 38 patients with Type 2 DM and cardiomyopathy without arterial hypertension (AH); 32 patients with Type 2 DM and AH; 14 patients with Type 2 DM without cardiomyopathy and AH; 15 patients with hypertonic disease I stage, I degree of AH and physiological values of glucose-tolerance test were examined. It was established a considerable increase of insulin, C-peptide, leptin, triglycerides concentrations in blood plasma, indexes of HOMA - insulin resistance and decrease of QUICKI; correlation between C-peptide, leptin, triglycerides concentrations and parameters of insulin resistance was found.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, insulin, C-peptide, leptin, insulin resistance.