

Сучасні аспекти механізму дії антагоністів кальцію у хворих на цукровий діабет

В обзоре подытожены новейшие данные, касающиеся использования блокаторов кальциевых каналов при лечении сердечно-сосудистых патологий у больных сахарным диабетом. Показано, что нарушения кальциевого ионного гомеостаза играют важную роль в патогенезе таких осложненных сахарного диабета, как кардиомиопатия, микроангиопатия, гипертония, и использование современных антагонистов кальциевых каналов для лечения сердечно-сосудистой системы кажется весьма оправданным. Однако эти блокаторы должны использоваться с осторожностью (особенно в комбинации с производными сульфонилмочевины как активаторами β -клеток). Блокаторы кальциевых каналов могут нарушать механизм активации β -клеток, в которых активация кальциевых каналов является необходимым звеном в запуске секреции инсулина. Тем не менее, согласно мнению большинства авторов, в таких случаях рекомендуется использование антагонистов кальция в умеренных дозах при постоянном контроле гормонального статуса больного.

Висока смертність, яка має місце при цукровому діабеті, зумовлена, в основному, супровідною цьому захворюванню серцево-судинною патологією у формі ангіопатій [1]. На думку більшості авторів, основною причиною, яка сприяє розвитку ангіопатії при цукровому діабеті є гіперінсулінемія [21, 30]. Остання сприяє збільшенню загального вмісту натрію у сироватці крові організму [20, 37], що зумовлено підвищенням в дистальному відділі нефрону нирки реабсорбції натрію, яка спричинюється інсуліном [15]. Відбувається підвищення внутрішньоклітинного вмісту натрію (за рахунок пригнічення Na , K -помпи). Збільшення концентрації внутрішньоклітинного натрію пригнічує роботу Na/Ca -обмінника в клітинній мембрані, який регулює виведення іонів кальцію з клітини. Наслідком цього є порушення іонного обміну, зокрема йонів кальцію у волокнах гладеньких м'язів судинної стінки та секреторних клітинах [7, 40—42]. Має значення також і зниження активності Na , K -АТФази.

Слід також зазначити, що у розвитку мікроангіопатій мають значення гіперфузія тканин і зниження резистентності капілярів [45]. Сполучення обох цих факторів призводить до підвищення гідростатичного тиску та до посиленого виходу протеїнів із судинного русла. Крім того навіть макроваскулярну патологію теж, певною мірою, співвідносять з порушеннями обміну кальцію [43]. Так, внутрішньоклітинна гіперкальціємія викликає порушення функції тромбоцитів за рахунок підвищення синтезу тромбосана (проагрегату), фактора Віллебрандта, фібріногену [23, 46]; відповідно продукується менше простацикліну (антиагрегату), що у подальшому проявляється у дисбалансі системи тромбосан — простациклін і призводить до судинної смерті [14, 22].

Сумарним наслідком порушеного йонного обміну є підвищення судинного тону, отже і периферичного судинного опору, що призводить до виникнення гіпертонії з наступним розвитком кардіоміопатії [19, 38, 39]. Порушення кальцієвого обміну впливають також і на секреторну функцію β -клітин підшлункової залози. Мабуть, існує оптимальний внутрішньоклітинний рівень кальцію, необхідний для інсуліномедитованого транспорту глюкози та максимальної секреції інсуліну [17]. Цікаво, що введення інсуліну у такий ситуації тягне за собою зменшення клітинної відповіді на подальше введення інсуліну. Показано також, що за певних випадків глюкоза може прямо пригнічувати

© О. П. КОСТЮК, С. Т. ЗУБКОВА, 1992

секрецію інсуліну в налів у їх мембрані

Виходячи із сказаного, необхідним за будь-якого цукрового діабету. Необов'язково диктована ще й необхідність препаратів, які звичайно неселективні β -блокатори за рахунок включення до складу заперечують цей висновок. Зниження рівня йонів кальцію інсуліну [46, 48]

Із існуючих трьох груп препаратів висувають дві: похідні дігіталісу (та ін.), які контролюють м'язів артеріальної крові, як антигіпертензивні препарати, ізопротин, феніладрин, ангінальний засіб і ін.

За даними більшості авторів, зокрема групи ніфедипіну, різнисть клітинного кальцію залежних кальцієвих каналів, уретичної дії з подальшим прийомом нікадипіну. Прийом нікадипіну зумовлює, що його пригнічення артеріального тиску зумовлює бетичній кардіопатії зменшення серцевого викиду, пов'язаний із збільшенням активності

При атеросклерозі блокатори кальцієвих каналів. Вони знижують захист нормальну кінетичну [24]. При цьому нікадипін відмінно від β -блокаторів впливає на концентрацію шільності, тригліцеридів, значно перевищує нормальний обмін [25, 44]. Падіння ліпідів низької щільності кон гладеньких м'язів низької щільності. Іонів клітин, багатих ліпідів, чинить синтез холестерину, антагоністів на ліпідів. Блокатори кальцієвих каналів порт кальцію, який зумовлює атеросклерозом [24]. Їх засоби цукровому діабеті [24]

Щодо дії верапамілу, мабуть, більша частка викликає брадикардію, зменшення серцевої діяльності, зменшення серця киснем, м'язовою; збільшує серцевий викид, можливі порушення нервового вузла. Корисно поєднується з β -блокаторами

секрецію інсуліну β -клітинами — навіть при блокуванні кальцієвих каналів у їх мембрані [9].

Виходячи із сказаного, застосування кальцієвих антагоністів є необхідним за будь-якої серцево-судинної патології, яка супроводить цукровий діабет. Необхідність застосування кальцієвих антагоністів продиктована ще й недостатньою ефективністю інших фармакологічних препаратів, які звично використовуються за аналогічних ситуацій. Так, неселективні β -блокатори здійснюють незначний гіперглікемічний ефект за рахунок включення в β_2 -медитований глікогеноліз (хоч деякі автори заперечують цей висновок). Застосування тiazидних діуретиків веде до зниження рівня йонів калію у сироватці крові та до зниження секреції інсуліну [46, 48].

Із існуючих трьох груп кальцієвих блокаторів найчастіше застосовують дві: похідні дігідропіридину (нікардипін, ніфедипін, корінфар та ін.), які контролюють надходження кальцію до волокон гладеньких м'язів артеріальної стінки, знижують периферичний опір, і, отже, добрі як антигіпертензивні препарати [16], та похідні фенілалкіламінів (верапаміл, ізоптин, феноптин), які, переважно, розглядаються як антиангінальний засіб і в значно меншій мірі як антигіпертензивний.

За даними більшості авторів, механізм дії кальцієвих антагоністів, зокрема групи ніфедипіну, полягає у попередженні акумуляції внутрішньоклітинного кальцію за рахунок блокування повільних потенціал-залежних кальцієвих каналів клітин гладеньких м'язів та їх натрій-уретичної дії з подальшим зниженням периферичного опору судин. Прийом нікардипіну не викликає наступної гіпотонії (або тахікардії) за умови, що його приймають не більше 90 мг за добу і при значеннях артеріального тиску, не перевищуючих 160/90 мм рт. ст. [18]. При діабетичній кардіопатії блокатори кальцієвих каналів викликають підвищення серцевого викиду та скорочуваності міокарда. Цей ефект, мабуть, пов'язаний із зниженням внутрішньоклітинного кальцію та зі збільшенням активності кальцієвої АТФази [6].

При атеросклерозі (макроваскулярна патологія) застосування блокаторів кальцієвих каналів виправдано через їх протиагрегатну дію. Вони знижують захоплення кальцію тромбоцитами, відновлюючи тим самим нормальну концентрацію кальцію в їхньому цитозолі [14, 17, 24]. При цьому нікардипін суттєво не впливає на ліпідний обмін (на відміну від β -блокаторів). Не зазначають також їхнього помітного впливу на концентрацію загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, аполіпротеїнів А і В [18]. В той же час у дозах, значно перевищуючих фізіологічні, ці препарати впливають на ліпідний обмін [25, 44]. Так, верапаміл може збільшувати захоплення і розпад ліпідів низької щільності фібробластами шкіри та клітинами волокон гладеньких м'язів, а також збільшувати кількість рецепторів ліпідів низької щільності. Ніфедипін усуває надмір холестеролових кислот із клітин, багатих ліпідами, блокує естерифікацію холестеролу і пригнічує синтез холестеролу із ацетату. Таким чином, вплив кальцієвих антагоністів на ліпідний обмін не можна вважати до кінця вирішеним. Блокатори кальцієвих каналів можуть блокувати міжклітинний транспорт кальцію, який призводить до клітинного некрозу і формування атером [24]. Їх застосування зменшує і відсоток «німої» ішемії при цукровому діабеті [13].

Щодо дії верапамілу та корінфару є деякі відмінності [2—4]. Верапаміл має більш виразну негативну інотропну дію ніж корінфар і викликає брадикардію. При стенокардії він не викликає погіршення серцевої діяльності, зменшує диспропорцію між потребою та постачанням серця киснем, може застосовуватися як периферичний вазодилататор; збільшує серцевий кровоток. В той же час при його застосуванні можливі порушення атріовентрикулярної провідності та діяльності синусового вузла. Корінфар виявляє більш помітну гіпотензивну дію і не поєднується з β -блокаторами.

Обидва ці препарати рекомендують як гіпотензивні засоби у помірних дозах та при гіпертонії середньої важкості [18, 31]. Слід зазначити, що обом препаратам властиві побічні ефекти (нудота і запаморочення).

Оскільки гіпертонія при цукровому діабеті сприяє розвиткові пошкоджень сітківки, то застосування кальцевих блокаторів доцільно й при ретинопатіях. Разом з тим варто зазначити, що нікардипін через зниження АТ може сприяти розвиткові ретинопатії [28].

Стосовно діабетичної нефропатії існує думка, що вона може бути частково пов'язана з внутрішньогломерулярною гіпертензією [47]. Ряд досліджень *in vivo* та *in vitro*, в яких вивчали вплив кальцевих блокаторів на ангіотензинконвертуючі ензими (АКЕ), виявили зниження протеїнурії та покращення рівня фільтрації, що призвело до коректування системної та інтрагломерулярної гіпертензії [30, 49]. Однак слід зазначити, що у зв'язку з неможливістю досліджувати інтрагломерулярний тиск у людини, неможливо віддиференціювати при цьому роль зниження системного тиску, впливу АКЕ-інгібіторів від безпосередньої дії нікардипіну на гломерулярну динаміку. Інші автори, застосовуючи кальцеві антагоністи, одночасно зі зниженням АТ відзначали покращання ниркового кровотоку [12]. Таким чином, у будь-якому випадку ці препарати уповільнюють розвиток нефропатії [34, 35].

Незважаючи на усі позитивні якості блокаторів кальцевих каналів, під час розгляду можливостей їх застосування у хворих на цукровий діабет необхідно мати на увазі, що їх дія здійснюється через повільні кальцеві канали, які мають місце як в кардіоміоцитах і волокнах гладеньких м'язів, так і в β -клітинах, де вони відповідають за секрецію інсуліну [37]. Виникають природні запитання: «Чи не можуть блокатори кальцевих каналів пригнічувати секрецію інсуліну і таким чином здійснювати негативний вплив на перебіг цукрового діабету?» Відповіді на це питання не однозначні.

В експериментальних дослідженнях впливу кальцевих блокаторів на кальцеві канали β -клітин було показано, що різні підтипи цих каналів відрізняються за фармакологічною чутливістю. На відміну від клітин інших тканин, в β -клітинах високою чутливістю до німодипіну відзначаються швидкоінактивовані кальцеві канали. В той же час повільноінактивовані канали, більш істотні для запуску секреції інсуліну, мало чутливі до блокаторів [26]. Ця обставина зменшує ризик пригнічення секреції інсуліну при застосуванні останніх.

Досліджуючи впливи кальцевих блокаторів на толерантність до глюкози, іноді виявляли діабетогенну дію блокаторів обох груп [19]. Так у трьох з 235 хворих гіпертонією, які отримували блокатори кальцію пролонгованої дії (препарати вводили по 40 мг за добу протягом трьох тижнів), виявили симптоми діабету [43]. На противагу цьому за іншими даними прийом нікардипіну по 30 мг за добу хворими інсулінне-залежним цукровим діабетом (ІНЦД) протягом 3 міс не виявив суттєвого впливу на метаболізм глюкози — секреція інсуліну не змінилася [5]. Описано навіть поліпшення тесту толерантності до глюкози у 15 хворих після прийому верапамілу [8]. Марге [29] теж не виявив змін толерантності до глюкози у хворих, які отримували ці препарати. Ніхто з дослідників не відзначав гіпоглікемій та стану кетоацидозу у цих хворих.

Пояснити таке протиріччя результатів складно. З одного боку, воно може бути обумовленим рядом причин, не пов'язаних з дією кальцевих антагоністів. До таких можна віднести надмірну масу, індивідуальну чутливість до можливої діабетогенної дії кальцевих антагоністів [10]. З іншого боку, слід мати на увазі ту обставину, що секреція інсуліну пов'язана з цілою низкою йонних процесів в β -клітинах. В мембранах цих клітин є кілька типів йонних каналів, які мають відношення до секреції інсуліну: АТФ-залежні калієві, потенціалчутливі кальцеві та рецепторкеровані катіонселективні канали. При наявності гіперглікемії

та підвищеному рівні гліцинах закриваються АТ з клітин йонів калія, що зація, у свою чергу, відіцеєвий струм, і надходжліну. Таким чином, рівняють у прямій залежностіцентрації глюкози від Зцією на 10—15 мВ. Прибранний потенціал скла,вими каналами мембрангують на імпульси симі,чих підшлункову залозуна соматостатин, якийвпливи залучають у діюків, модулюючих секретланки цієї системи можцих відмінностях «прістності результатів, отрим

Прикладом складнокальцевих антагоністівшироко застосовуютьсяці препарати (глібурид,чутливих каналів, сприяповідно деполяризуючільють секрецію інсуліну.канали, пригнічують сектат від застосування пркожного з них, а також

Слід зазначити, щоканалів у хворих на іннезначна; їх дія у цихЦе, мабуть, віддзеркалюцієвого обміну співпада

Таким чином, виходчених дії кальцевих анний вплив на серцево-схворих на цукровий діапрепаратів. Згідно даниявлено їх чіткої діабетодостатньо і потребує по

E. P. Kostyuk, S. T. Zubkova

MODERN ASPECTS OF THE
ANTAGONIST ACTION IN D

The review summarizes recent treatment of cardiovascular complications that disturbances of Ca ion metabolism lead to such diabetic complications and the use of modern calcium channel blockers. However, despite definite results achieved with care, especially in the use of the β -cell function. Calcium antagonists activity of β -cells in which a triggering insulin secretion. No Ca antagonists can be recommended in the hormonal status of the patient

гензивні засоби у по-
[18, 31]. Слід зазна-
ти (нудота і запамом-

сприяє розвитку по-
блокаторів доцільно й
що нікардипін через
[28].

, що вона може бути
гіпертензією [47]. Ряд
вплив кальцієвих бло-
(), виявили зниження
визвело до коректуван-
[30, 49]. Однак слід
увати інтрагломеру-
увати при цьому роль
ів від безпосередньої
автори, застосовуючи
АТ відзначали покра-
у будь-якому випадку
[34, 35].

ів кальцієвих каналів,
хворих на цукровий
ється через повільні
цитах і волокнах гла-
ідають за секрецію
не можуть блокато-
уліну і таким чином
го діабету?» Відповіді

альцієвих блокаторів
різні підтипи цих ка-
стю. На відміну від
ивістю до німодипіну
ли. В той же час по-
ску секреції інсуліну,
менше ризик пригні-

на толерантність до
орів обох груп [19].
зали блокатори каль-
мг за добу протягом
а протипагу цьому за-
бу хворими інсулінне-
3 міс не виявив сут-
нсуліну не змінилася
ості до глюкози у 15
теж не виявив змін
и ці препарати. Ніхто
кетацидозу у цих

. З одного боку, воно
них з дією кальцієвих
масу, індивідуальну
них антагоністів [10].
що секреція інсуліну
ітинах. В мембранах
ють відношення до
чутливі кальцієві та
аявності гіперглікемії

та підвищеному рівні глюкози (а також відповідно рівня АТФ) в β -клі-
тинах закриваються АТФ-залежні калієві канали; припиняється вихід
з клітин йонів калія, що веде до деполяризації їх мембрани. Деполяри-
зація, у свою чергу, відкриває кальцієві канали; виникає вхідний каль-
цієвий струм, і надходження кальцію в клітину запускає секрецію інсу-
ліну. Таким чином, рівні деполяризації та кальцію в клітинах перебу-
вають у прямій залежності від рівня гіперглікемії. Тож підйом кон-
центрації глюкози від 3 до 15 ммоль/л супроводжується деполяриза-
цією на 10—15 мВ. При низькому або нормальному рівні глюкози мем-
бранний потенціал складає 60—70 мВ. Наряду з калієвими та кальціє-
вими каналами мембрана β -клітин містить також рецептори, які реа-
гують на імпульси симпатичних та парасимпатичних волокон, іннервую-
чих підшлункову залозу, а також на гормональні впливи (наприклад,
на соматостатин, який виділяється Д-клітинами). Нейрогормональні
впливи залучають у дію кілька систем внутрішньоклітинних посередни-
ків, модулюючих секреторний процес [37]. За різних умов відповідні
ланки цієї системи можуть змінюватися по-різному: можливо, саме в
цих відмінностях «приспосувальних» реакцій і полягає причина розбіж-
ності результатів, отримуваних різними авторами.

Прикладом складності зазначених процесів може бути взаємодія
кальцієвих антагоністів та препаратів сульфонілсечовини, які також
широко застосовуються при лікуванні цукрового діабету. Показано, що
ці препарати (глібурид, гліпізид та ін.) реагують з рецепторами АТФ-
чутливих каналів, сприяючи переходові останніх у зачинений стан і від-
повідно деполяризуючи мембрану β -клітин; тим самим вони стиму-
люють секрецію інсуліну. Кальцієві ж антагоністи, діючи на кальцієві
канали, пригнічують секрецію інсуліну. Очевидно, що сумарний резуль-
тат від застосування препаратів обох типів буде залежати від дози
кожного з них, а також від індивідуальної чутливості β -клітин [11].

Слід зазначити, що кількість досліджень дії блокаторів кальцієвих
каналів у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД) досить
незначна; їх дія у цих хворих майже така, як і у хворих ІНЦД [37].
Це, мабуть, віддзеркалює ту обставину, що механізми порушення каль-
цієвого обміну співпадають як при ІЗЦД, так і при ІНЦД [27].

Таким чином, виходячи з проведеного аналізу досліджень, присвя-
чених дії кальцієвих антагоністів обох груп, слід зазначити їх позитив-
ний вплив на серцево-судинну систему як у здорових людей, так і у
хворих на цукровий діабет. Особливо слід виділити гіпотензивну дію
препаратів. Згідно даних більшості авторів, на сучасному етапі не ви-
явлено їх чіткої діабетогенної дії. Однак це питання досліджене ще не-
достатньо і потребує подальшого вивчення.

E. P. Kostyuk, S. T. Zubkova

MODERN ASPECTS OF THE MECHANISM OF CALCIUM ANTAGONIST ACTION IN DIABETIC PATIENTS

The review summarizes recent data about the use of calcium channel blockers for the
treatment of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus. It is shown
that disturbances of Ca ion homeostasis play an important role in the pathogenesis of
such diabetic complications as cardiomyopathy, microangiopathy, hypertension and the
use of modern calcium channel antagonists for their treatment seems to be quite justi-
fied. However, despite definite positive effects of such treatment, these drugs should be
used with care, especially if combined with derivatives of sulphonylurea as activators
of the β -cell function. Calcium channel blockers may intervene in the mechanism of the
activity of β -cells in which activation of the calcium channels is an obligatory link for
triggering insulin secretion. Nevertheless, according to most of the authors, in such cases
Ca antagonists can be recommended in moderate doses under continuous control of the
hormonal status of the patient.

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии.— М.: Здоровье, 1987.—256 с.
2. Кочерга В. П., Глуховцев Н. Д., Грацианский В. Н. Антиангинальный эффект дилтиазема у больных со стабильной стенокардией напряжения и вазоспастической формой стенокардии в сравнении с влиянием нифедипина // Кардиология.—1990.—30, № 2.— С. 29—31.
3. Сластникова И. Д., Румянцев О. Д. Связь антиангинального эффекта и концентрации верапамила в сыворотке крови у больных со стенокардией напряжения // Ibid. С. 20—23.
4. Учайкина Л. В., Вахляев В. Д. Влияние внутривенного введения феноптина на состояние коронарного венозного кровотока у больных ИБС // Ibid.— С. 24—29.
5. Abadie E., Gauville C., Brisson C. Nifedipine and endocrine pancreas in diabetes patients // Brit. J. Pharmacol.—1980.—18, P. 395—398.
6. Afzal N., Ganguly P., Dhalla K. et al. Beneficial effects of verapamil in diabetic cardiomyopathy // Diabetes.—1988.—37, P. 936—942.
7. Allo S. N., Lincoln T. M., Wilson G. L. et al. Non-insulin-dependent diabetes-induced defects in cardiac cellular calcium regulation // Amer. J. Physiol.—1991.—260.— P. C1165—C1171.
8. Andersson D. E. H., Rojdmarm S., Hed R., Sundblad L. Hyperglycemic and calcium-antagonist effects on insulin release and oral glucose tolerance in man // Acta Med. Scand.—1982.—211, P. 35—43.
9. Bergsten P., Hellman B. Glucose inhibits insulin release when not promoting the entry of calcium into the β -cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1984.—125, N 3.— С. 875—881.
10. Bhatnagar S. K., Amin M. U., Al-Yusuf A. R. Diabetogenic effects of nifedipine // Brit. Med. J.—1984.—289.— P. 437—438.
11. Boyd A. E. Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies // Diabetes.—1988.—37, N 7.— P. 847—851.
12. Chaignon M., Bellet M., Lucsko M. et al. Effets aigus et chroniques d'un nouvel inhibiteur calcique, la nicardipine, sur l'haemodynamique renale dans l'hypertension arterielle // Arch. Malad. Coeur. et vaiss.—1985.—78.— P. 1642—1646.
13. Cocco G., Strozzi C., Chu D. et al. Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia // Eur. J. Cardiol.—1979.—10.— P. 50—60.
14. Davi G., Catalano J., Aversa M. et al. Tromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus // New Engl. J. Med.—1990.—322.— P. 1769—1774.
15. DeFronzo R. A. The effect of insulin on renal sodium metabolism // Diabetologia.—1981.—21.— P. 165—171.
16. Dow R. G., Graham D. J. Review of human metabolism and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride // Brit. J. Clin. Pharm.—1986.—22.— P. 195S—202S.
17. Draznin B., Sussman K. E., Eckel R. H. et al. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia // J. Clin. Invest.—1988.—82.— P. 1848—1852.
18. Faucher de Moustier B., Paoli V. The influence of nicardipine in type II diabetic patients with slight hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol.—1990.—16 (suppl. 2)— P. S26—S33.
19. Fein F. S., Sonnenblick D. H. Diabetic cardiomyopathy // Progr. Cardiovasc. Dis.—1985.—27.— P. 255—270.
20. Feld-Rasmussen B., Mathiensen E. R., Deckert T. et al. Central role for sodium in pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type I diabetes mellitus // Diabetologia.—1987.—70.— P. 610—617.
21. Ferranini E., DeFronzo R. A. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review // J. Nephrol.—1989.—1.— P. 3—15.
22. Guillausseau P. G., Dupuy E., Guillausseau G. et al. Homeostasis disorders in diabetes mellitus // Hormone and Metab. Res.—1985.—15 (suppl. 5)— P. 60—62.
23. Halushka P. V., Rogers R. S., Loadhold C. B., Colwell J. A. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus // J. Clin. Med.—1986.—97.— P. 87—96.
24. Henry P. D. Atherosclerosis, calcium and calcium antagonists // Circulation.—1985.—72.— P. 456—459.
25. Henry P. D. Calcium antagonists as antiatherogenic agents // Ann. New York Acad. Sci.—1988.—522. P. 411—419.
26. Hopkins W. F., Satin L. S., Cook D. L. Inactivation kinetics and pharmacology distinguish two calcium currents in mouse pancreatic B-cells // J. Membrane Biol.—1991.—119.— P. 229—239.
27. Jarrett R. J. Hypertension in glucose intolerance and diabetes // J. Internal Med.—1991.—229 (suppl. 2)— P. 85—88.
28. Marre M. Les inhibiteurs du calcium perturbent-ils vraiment la glycoregulation? // Maladies Cardiovasc.—1982.—29.— P. 57—61.
29. Marre M., Leblanc H. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent proteinuria // Brit. Med. J.—1987.—294.— P. 1448—1452.
30. Marre M., Fressinaud P. Clinical effects of calcium antagonists in hypertensive diabetics // J. Cardiovasc. Pharm.—1990.—16 (suppl. 2)— P. S13—S15.
31. O'Hare J. The enigma of insulin resistance and hypertension // Amer. J. Med.—1987.—84.— P. 505—510.
32. O'Hare J., Roland J. Response to volume expansion in insulin-dependent diabetes mellitus // Clin. Sci.—1987.—82.— P. 1175—1179.
33. Parving H. H., Andersen A. R. Insulin treatment reduces rate of decline in renal function in type 1 diabetes // N. Engl. J. Med.—1991.—324.— P. 967—971.
34. Parving H. H., Andersen A. R. Insulin treatment and hypertension // Diabetologia.—1991.—34.— P. 1175—1179.
35. Perez-Stable E., Caralita C., Perez-Stable E. et al. Insulin treatment, potassium metabolism, and blood pressure in type 1 diabetes // Diabetes.—1988.—37.— P. 1288.
36. Reaven G. M. Insulin resistance, dyslipidemia, and atherosclerosis // Diabetes.—1988.—37.— P. 1288.
37. Schmidt A., Grobmann G. Long-term insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia.—1991.—34.— P. 229—239.
38. Sipperstein M. D., Foster D. W. Insulin treatment and diabetic vascular disease // Diabetes.—1988.—37.— P. 1288.
39. Sipperstein M. D., Foster D. W. Insulin treatment and diabetic vascular disease // Diabetologia.—1991.—34.— P. 229—239.
40. Sowers J. R. Insulin resistance and hypertension // Diabetes.—1990.—39.— P. C87—C91.
41. Standl E., Stiegler H. Insulin treatment and diabetic vascular disease // Diabetes and Metabolism.—1988.—14.— P. 1288.
42. Stein O., Leitersdorf E. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.
43. Thuesen L., Christiansen C. Insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia.—1988.—37, N 7.— P. 847—851.
44. Tschöpe D., Rösen P., Schaeuble C. et al. Insulin treatment and diabetic vascular disease // Diabetes.—1988.—37.— P. 1288.
45. Viberti G. C., Wiseman M. J. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.
46. Wright A. D., Barber S. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.
47. Zatz R. B., Dunne R. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.
48. Zatz R. B., Dunne R. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.
49. Zatz R. B., Dunne R. Insulin treatment and diabetic vascular disease // J. Clin. Med.—1988.—97.— P. 87—96.

Київ. наук.-дослід. ін-т ен-
та обміну речовин
М-ва охорони здоров'я Укр

32. O'Hare J., Roland J. M., Walters G., Corral R. J. Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in insulin-dependent diabetes mellitus // Clin. Sci.—1986.—71.—P. 403—409.
33. Parving H. H., Andersen A. R. et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic retinopathy // Lancet.—1983.—1.—P. 1175—1179.
34. Parving H. H., Andersen A. R., Smidt M. U. et al. Diabetic nephropathy and arterial hypertension // Diabetologia.—1983.—24.—P. 10—12.
35. Perez-Stable E., Caralis P. V. Thiazide-induced disturbance in carbohydrate, lipid and potassium metabolism // Amer. Heart J.—1983.—166.—P. 245—251.
36. Reaven G. M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease // Ibid.—1991.—121.—P. 1283—1288.
37. Schmidt A., Großmann G., Hauner H. Left ventricular function and wall thickness in long-term insulin-dependent diabetes mellitus: an echocardiographic study // J. Internal Med.—1991.—229.—P. 527—531.
38. Sipperstein M. D., Foster D. W., Knowles H. C. et al. Control of blood glucose and diabetic vascular disease // New Engl. J. Med.—1977.—296.—P. 1060—1063.
39. Sipperstein M. D., Feingold K. R., Bennet P. H. Hyperglycaemia and diabetic microangiopathy // Diabetologia.—1982.—23.—P. 94—100.
40. Sowers J. R. Insulin resistance and hypertension // Mol. and Cell Endocrinol.—1990.—74.—P. C87—C89.
41. Standl E., Stiegler H. et al. Risk profile of macrovascular disease in diabetes mellitus // Diabete and Metabol.—1988.—14.—P. 505—511.
42. Stein O., Leitersdorf E., Stein Y. Verapamil enhances receptor mediated endocytosis of LDL lipoproteins by aortic cells in culture // Arteriosclerosis.—1985.—5.—P. 35—44.
43. Thuesen L., Christiansen J. S., Mogensen C. E., Henningsen P. Cardiac hyperfunction in insulin-dependent diabetic patients developing microvascular complications // Diabetes.—1988.—37, N 7.—P. 851—857.
44. Tschöpe D., Rösen P., Gries F. A. Increase in the cytosolic concentration of calcium in platelets of diabetics type II // Thrombosis Res.—1991.—62, N 5.—P. 421—428.
45. Viberti G. C., Wiseman M., MacKintosh D. et al. Microalbuminuria and marginal blood pressure changes in insulin-dependent diabetes // Diabetic Nephropathy.—1985.—4.—P. 32—33.
46. Wright A. D., Barber S. G., Kendall M. J., Poole P. H. Betaadrenoreceptor blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus // Brit. Med. J.—1979.—1.—P. 159—161.
47. Zatz R. B., Dunne R., Meyer F., Breuner B. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension // J. Clin. Invest.—1985.—76.—P. 612—619.
48. Zenzulka A. V., Gill J. S., Beeftuers D. G. Diabetogenic effects of nifedipine // Brit. Med. J.—1984.—289.—P. 437—438.
49. Zemel P. C., Gualtoni S. M., Felicetta J. U. Altered cation transport in diabetic hypertension // Clin. Res.—1987.—35.—P. 353A.

Київ. наук.-дослід. ін-т ендокринології
та обміну речовин
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 17.01.92