

Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении

Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Асташкин Е.И. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (ММА им. И.М. Сеченова); Глезер М.Г. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профилактической и неотложной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, 119992 Москва, Россия. Тел.: +7 (499) 248–78–66, +7 (499) 248–78–93, +7 (499) 248–55–45. E-mail: cardiolog@inbox.ru (Глезер Мария Генриховна).

Резюме

В обзоре суммированы современные представления о «липотоксичности» и об особой форме поражения сердца, наблюдаемой при ожирении, — «липотоксической кардиомиопатии». Затронуты механизмы развития инсулинорезистентности, а также основные клинические последствия этих состояний. В статье рассматриваются основные медикаментозные подходы к коррекции данных нарушений обмена.

Ключевые слова: ожирение, липотоксичность, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия.

Cardiac lipotoxic effects of obesity

E.I. Astashkin, M.G. Glezer

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Faculty of Post-gradual Professional Training of Physicians, Department of the preventive and emergency cardiology, 6–1 B. Pirogovskaya st., 119992 Moscow, Russia. Phone: +7 (499) 248–78–66, +7 (499) 248–78–93, +7 (499) 248–55–45. E-mail: cardiolog@inbox.ru (Glezer Maria, MD, PhD, professor, the head of the Department of the preventive and emergency cardiology at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Abstract

The review summarizes the data on lipotoxicity and lipotoxic cardiomyopathy, analyzes some mechanisms of insulin resistance and main consequences of these metabolic changes. Also the main therapeutic approaches are presented.

Key words: obesity, lipotoxicity, insulin resistance, arterial hypertension.

Статья поступила в редакцию: 26.06.09. и принята к печати: 30.06.09.

Введение

Ожирение является независимым фактором риска развития многих, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность [1–4]. Это обусловлено тем, что ожирение часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обмена, которые приводят к раннему развитию атеросклероза. При ожирении, особенно при его абдоминальном варианте, происходит увеличение секреции гормонов жировой ткани — адипокинов, которые выступают в качестве важных регуляторов энергетического обмена, действующих на центральную нервную систему, а также непосредственно на обмен энергетических субстратов в клетках сердца. Увеличивается также активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, что оказывает длительное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и способствует формированию артериальной гипертензии (АГ) и поддержанию высокого артериального давления (АД) [5]. АГ является фактором риска развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность.

Риск возникновения изменений со стороны сердечно-сосудистой системы существенно возрастает при увеличении массы жировой ткани, когда создаются благоприятные условия для возникновения особой формы поражения сердца — «липотоксической кардиомиопатии». Такой синдром был описан в 2000 году у крыс с ожирением и сахарным диабетом линии Zucker diabetic fatty (ZDF). В цитоплазме кардиомиоцитов этих животных было выявлено отложение липидов в виде капель жира, этот процесс сопровождался гибелью клеток [6]. Было высказано предположение, что «липотоксичность» является следствием нарушения сбалансированного равновесия между поглощением жирных кислот (ЖК) и их окислением в клетках сердца [7]. Характерным признаком ожирения является увеличение в крови содержания длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ–ЖК) и триглицеридов (ТГ), выступающих в качестве основных источников липидов для клеток сердца. Накопление липидов в цитоплазме кардиомиоцитов и их цитотоксическое действие нарушает сократительную активность сердца и сокращает продолжительность жизни человека. В обзоре анализируются механизмы липотоксического эффекта на клетки сердца.

Влияние ожирения на энергетический обмен сердца

Ожирение сопровождается нарушением энергетического обмена сердца вследствие усиления поступления ДЦ–ЖК в кардиомиоциты и образования избыточного количества продуктов их окисления в митохондриях (МХ). Это приводит к снижению активности пируват дегидрогеназы — основного фермента, регулирующего окисление метаболита глюкозы и лактата — пирувата. В результате гликолиз разобщается от окисления пирувата, в клетках накапливаются протон и лактат, что обуславливает возникновение внутриклеточного ацидоза, падение образования АТФ, нарушение работы насосов, изменение ионного гомеостаза и гибель клеток. Более подробно эти процессы были рассмотрены нами ранее [8].

Как известно, водонерастворимые ДЦ–ЖК, которые вносят основной вклад в энергетический обмен кардиомиоцитов, в цитоплазме подвергаются «активации», то есть образуют комплекс с Коэнзимом А (КоА). Эта реакция катализируется ферментом ацил-КоА синтазой. В результате образуется растворимый в воде ацил-КоА, который участвует не только в последующем поступлении и окислении ЖК в матриксе МХ, но также в биосинтезе различных соединений, в состав которых входят ЖК или их метаболиты — триацилглицерин, диацилглицерин (ДАГ), фосфолипиды, церамид и другие. Ацил-КоА активирует также ядерный рецептор PPAR- α . В результате происходит стимуляция широкого набора генов, продукты которых ответственны за транспорт и метаболизм углеводов и ЖК либо прямо влияют на МХ (например, белки-разобщители) и их биогенез [9].

При ряде заболеваний и клинических состояний (ожирение, сахарный диабет тип 2, инсулинорезистентность, дислипидемия при метаболическом синдроме), а также в результате воздействия разнообразных лекарственных препаратов, тормозящих окисление ДЦ–ЖК в МХ, в цитоплазме кардиомиоцитов происходит накопление «активированных» ЖК и липидов. Такая перегрузка оказывает липотоксический эффект и вносит существенный вклад в инициацию и развитие специфической кардиомиопатии [6, 10].

Модели ожирения на лабораторных животных

Для изучения влияния ожирения на сердце часто используют линейных мышей и крыс с различными дефектами систем, ответственных за регуляцию обмена липидов на разных уровнях, в том числе в центральной нервной системе и периферических тканях. Эти животные подвергаются трансфекции или нокаутированию генов, продукты которых непосредственно участвуют в метаболизме липидов.

У трансгенных мышей, которым избирательно вводили ген фермента ДЦ-ацил-КоА синтазы, ответственного за «активацию» ДЦ–ЖК, было выявлено усиление поглощения ДЦ–ЖК кардиомиоцитами и эктопическое отложение липидов в сердце. Несмотря на то, что эти мыши не потребляли избыточного количества высококалорийной диеты, возросший поток ДЦ–ЖК в кардио-

миоциты вызывал локальное накопление ТГ в миокарде. Затем следовало липотоксическое повреждение кардиомиоцитов и развитие кардиомиопатии с гипертрофией миокарда, нарушением функциональной активности левого желудочка, апоптозом кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводило к преждевременной смерти животных [7]. Следует подчеркнуть, что ожирение сердца на этой модели возникало у здоровых мышей, не имевших общего ожирения. Было высказано предположение, что наблюдаемые изменения обусловлены исключительно увеличением поступления ЖК в кардиомиоциты без дефектов в их последующем метаболизме.

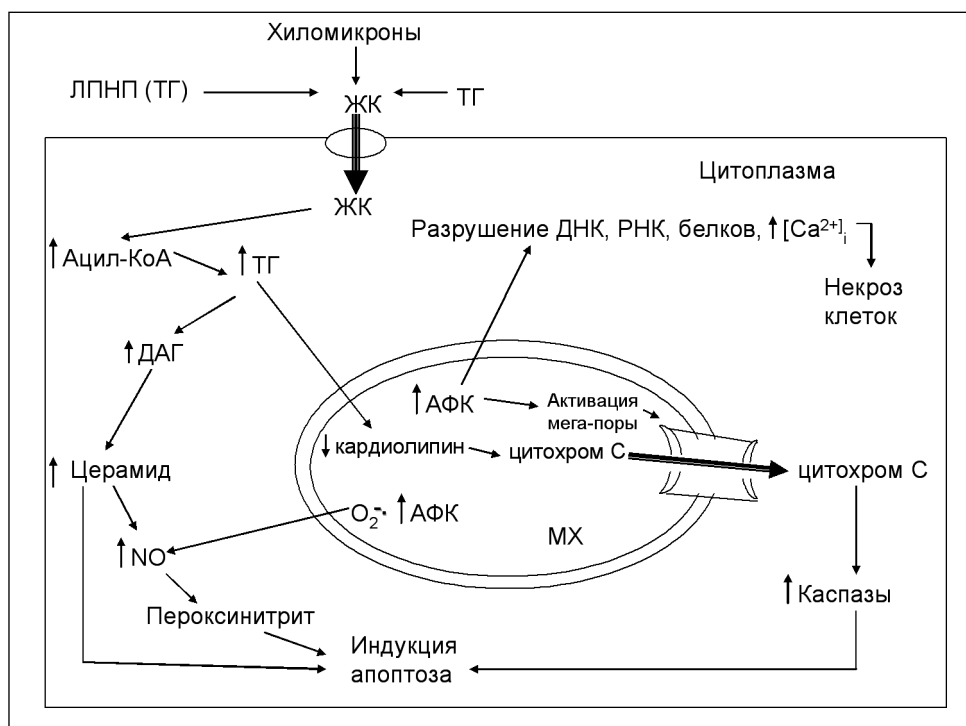
В других экспериментах избирательная сверхэкспрессия фермента липопротеинлипазы, которая «отщепляет» от ТГ ДЦ–ЖК, или транспортного белка-1 ЖК (FATP-1) на трансгенных мышках приводила к резкому увеличению поступления ЖК в кардиомиоциты, что сопровождалось образованием внутриклеточного жирового депо, формированием «липотоксической кардиомиопатии» и нарушением сократительной активности сердца [11–12]. Аналогичная картина была зарегистрирована при сахарном диабете. Следует отметить, что увеличение содержания в цитоплазме ДЦ–ЖК, достигаемое в результате других подходов, в частности за счет сверхэкспрессии PPAR- α , также вызывало возникновение кардиомиопатии и дисфункции сердца [7].

Несмотря на тот факт, что в сердцах грызунов и человека при ожирении не происходит снижения скорости окисления ДЦ–ЖК в МХ [13–15], искусственное торможение этого процесса, достигаемое с помощью нокаутирования гена PPAR- α , вызывало аккумуляцию ДЦ–ЖК и оказывало липотоксическое воздействие на кардиомиоциты. Полагают, что в основе такого липотоксического эффекта лежит полная блокада активности PPAR- α , который в физиологических условиях контролирует активность семи генов [16–17], продукты которых, как указывалось выше, участвуют в транспорте ДЦ–ЖК в кардиомиоциты, а также в их последующем поступлении из цитоплазмы в МХ и окислении [18–20, 23]. Полученные результаты свидетельствуют о центральной роли PPAR- α в окислении ДЦ–ЖК в кардиомиоцитах [19], поскольку нарушение активности этого ядерного рецептора (фактора транскрипции генов) сопровождается возникновением патологических состояний, в том числе развитием липотоксичности [17–21], разобщением окислительного фосфорилирования в МХ (образование белков-разобщителей [19]), что приводит к подавлению синтеза АТФ, а также формированию сердечной недостаточности.

Стеатоз и липотоксическая кардиомиопатия были воспроизведены также на мышках линий ob/ob, у которых имеется дефект гена лептина, что затрудняет его взаимодействие с рецепторами, и db/db, у которых экспрессирована «короткая» форма рецептора лептина [22, 23].

Таким образом, увеличение доставки ДЦ–ЖК к кардиомиоцитам или усиление их транспорта через сарколемму, которые наблюдаются при ожирении, нарушают поддержание внутриклеточного гомеостаза липидов и вызывают возникновение липотоксического эффекта с последующим развитием кардиомиопатии.

Рисунок 1. Процессы, которые запускают гибель клеток, путем некроза или апоптоза при увеличении поступления длинноцепочечных жирных кислот в цитоплазму



Примечания: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ДАГ — диацилглицерин; NO — оксид азота; O_2^- — супероксид анион радикалы; АФК — активные формы кислорода; МХ — митохондрии; $[\text{Ca}^{2+}]_i$ — концентрация свободных ионов кальция в цитоплазме.

Напротив, снижение уровня ЖК в непосредственной близости от кардиомиоцитов или торможение их переноса в цитоплазму предупреждало развитие кардиомиопатии при ожирении у лабораторных животных [6, 24]. Активация агонистами ядерного рецептора PPAR- α усиливала окисление ДЦ-ЖК в МХ и уменьшала содержание в клетках сердца липидов, что способствовало торможению развития кардиомиопатии и улучшало сократительную активность миокарда. Раннее введение гормона лептина, который, как полагают, также вызывает возрастание скорости окисления ДЦ-ЖК, уменьшало содержание ТГ в миокарде трансгенных мышей до нормальных значений [25].

Механизмы возникновения липотоксического эффекта

Механизмы липотоксического эффекта в сердце остаются мало изученными. В соответствии с одной из гипотез важная роль в возникновении липотоксичности принадлежит образованию радикалов кислорода, активных форм кислорода (АФК) [20].

На рисунке 1 представлены основные процессы, происходящие в клетке при повышенном поступлении ЖК, которые приводят к гибели клеток путем некроза или апоптоза.

Действительно, при возрастании скорости окисления ЖК в МХ усиливается генерация АФК. В физиологических условиях существует динамическое равновесие между образованием и удалением радикалов кислорода с помощью внутриклеточных антиоксидантных систем. Однако при нарушении этого равновесия в пользу увеличения количества радикалов кислорода происходит

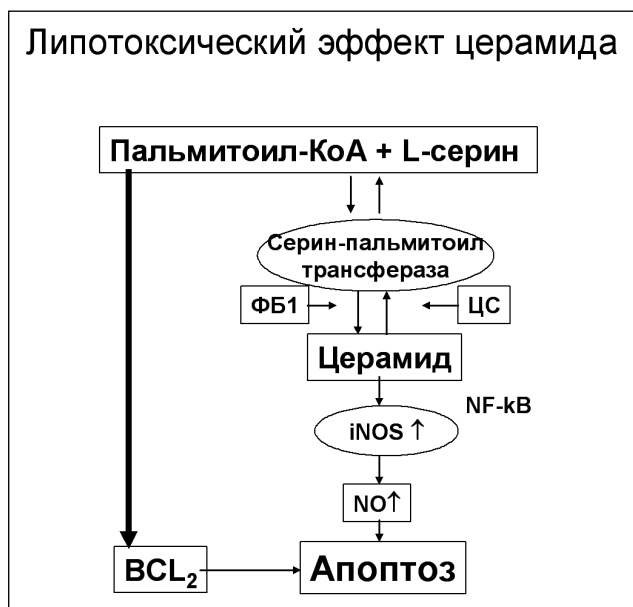
повреждение кардиомиоцитов, усиливается их апоптоз, как это было неоднократно описано на моделях сахарного диабета у лабораторных животных (например, у крыс, обработанных STZ, крыс линии ZDF и мышей db/db [26–27].

Роль церамида в липотоксическом эффекте

Особый интерес для объяснения развития «липотоксической кардиомиопатии» вызывает образование церамида, который, как известно, запускает апоптоз. Накопление церамида было обнаружено у ZDF крыс [6] и в изолированных кардиомиоцитах, инкубированных в присутствии липидов [28–29]. Церамид активирует фактор транскрипции генов NF- κ B, что усиливает экспрессию гена индуцибельной формы NO-синтазы [30] и увеличивает образование оксида азота (NO). Оксид азота в присутствии высоких концентраций супероксиданион радикалов превращается в токсичный пероксинитрит, который переводит в открытое состояние поры транзитной проницаемости МХ (мега-поры) и индуцирует секрецию цитохрома С из МХ в цитоплазму клетки. Кроме того, сам церамид взаимодействует с цитохромом С и индуцирует его выход из МХ в цитоплазму клеток [31]. Вследствие этого активируются каспазы, которые инициируют апоптоз клеток.

Увеличение выхода цитохрома С из МХ в цитоплазму происходит также за счет снижения под влиянием высоких концентраций ЖК содержания кардиолипина, выполняющего роль мембранного «якоря» для цитохрома С. В результате цитохром С высвобождается из МХ и индуцирует церамид-независимый апоптоз [32]. Один из возможных путей образования церамида при

Рисунок 2. Образование церамида и его влияние на апоптоз кардиомиоцитов



Примечания: ЦС — циклосерин (ингибитор реакции превращения церамида в пальмитойл-КоэнзимА и L-серин); ФБ1 — фуминизин В1 (ингибитор обратной реакции); iNOS — индуцибельная NO синтаза; BCL₂ — белок, подавляющий апоптоз.

накоплении липидов в кардиомиоцитах представлен на рисунке 2 [15].

Влияние липидов на инсулиновый внутриклеточный сигнальный каскад

Метаболиты ЖК (ацил-КоА, ДАГ и церамид) оказывают существенное влияние на сигнальный каскад, индуцированный в кардиомиоцитах инсулином. Изменение активности сериновых и тирозиновых киназ снижает активацию фосфатидилинозитол 3-киназы и протеинкиназы В (АКТ киназы) в инсулиновом каскаде, что, по-видимому, играет значимую роль в возникновении инсулинорезистентности [33].

Наконец, накопление метаболитов ЖК также тесно связано с развитием инсулинорезистентности. Производные ЖК, такие как ацил-КоА, диацилглицерин или церамид, могут активировать каскад сериновых киназ, который включает ПКС-θ и IκB киназу-β (киназа бета ингибитора NF-κB), которые фосфорилируют серин субстрата инсулинового рецептора (IRS) [34–35]. Вслед за этим происходит фосфорилирование тирозинов в IRS и его способность активировать фосфатидилинозитол 3-киназу и уровень ПКВ падает [33].

Проявления липотоксического эффекта в клинике

При ожирении происходит структурная и функциональная перестройка сердца. Ожирение является мощным стимулом для увеличения левого предсердия и левого желудочка, что подтверждают многочисленные эпидемиологические и клинические исследования [37–42], причем ожирение является предиктором развития эксцентрического типа ГЛЖ, однако у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением почти в два раза чаще встречается тип концентрической гипертрофии

левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с пациентами с АГ и нормальным весом тела [43]. В развитие ГЛЖ при сочетании ожирения с АГ определенный вклад вносят и повышенная нагрузка давлением [44], и повышенная нагрузка объемом [45], и увеличение вязкости крови [46–48].

У людей с ожирением в первую очередь наблюдается изменение диастолической функции сердца с нарушением расслабления, что в конечном итоге приводит к развитию сердечной недостаточности. При этом может развиваться особая форма сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, а в дальнейшем — снижение систолической функции сердца. Одним из наиболее эффективных способов профилактики развития сердечной недостаточности является предупреждение возникновения диастолической дисфункции сердца. Улучшение диастолической функции, как известно, происходит при увеличении длительности диастолы, уменьшении выраженности фиброза, массы миокарда, а также снижении проявлений липотоксичности. Следует отметить, что липотоксичность была выявлена у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [15]. Зарегистрированные изменения напоминали ранее описанный липотоксический эффект в сердцах линейных крыс [6, 36]. При биопсии миокарда желудочков у пациентов с сахарным диабетом тип 2 удалось выявить увеличение количества клеток, погибших по механизму апоптоза [26, 49]. Была выявлена тесная связь между уровнями ЖК в плазме крови и снижением отношения фосфокреатин/АТФ в сердцах пациентов с сахарным диабетом тип 2 [50]. У больных с сердечной недостаточностью и ожирением наблюдали тяжелое нарушение обмена липидов, накопление в кардиомиоцитах ТГ и активацию экспрессии генов, продукты которых участвуют в обмене липидов и углеводов [36].

Фармакологическая коррекция проявлений липотоксичности

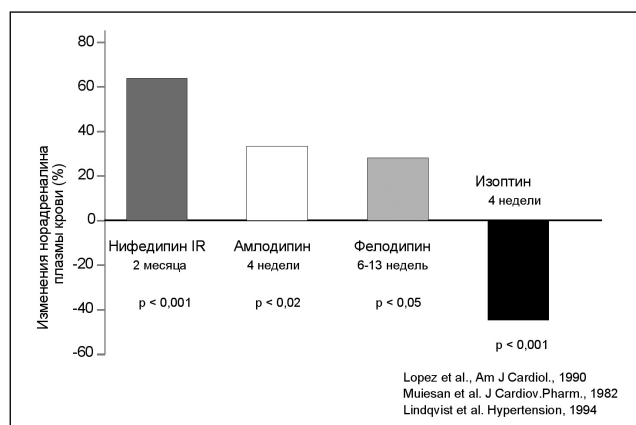
Терапевтические подходы к коррекции описанных нарушений немногочисленны. Основаны они на снижении степени ожирения, восстановлении нарушенного баланса между потреблением пищевых продуктов и физической активностью. Однако для уменьшения степени абдоминального ожирения часто рекомендаций по изменению образа жизни недостаточно и требуется прием лекарственных препаратов. Одним из разрешенных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью является сибутрамин (МЕРИДИА, Abbott, США), механизм действия которого связан с подавлением обратного захвата норадреналина и серотонина в синапсах нейрональных цепей [51–52]. Препарат опосредованно влияет на уровень биогенных аминов в крови, которые активируют адренорецепторы жировой ткани и инициируют липолиз в адипоцитах, что сопровождается изменением содержания энергетических субстратов в крови. Сибутрамин за счет активации β₂- и β₃-адренорецепторов усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме. В исследовании STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and

Maintenance) [53], наряду с достоверным уменьшения окружности талии и веса у пациентов с ожирением, было продемонстрировано улучшение липидного спектра со снижением уровней липопротеидов низкой плотности, ТГ и повышением уровня липопротеидов высокой плотности. Это важный аспект, который потенциально может уменьшать развитие липотоксичности сердца. Определенную пользу могут оказать препараты, изменяющие поступление в кардиомиоциты ДЦ-ЖК (метформин, фибраты, глитазоны).

Одним из важных аспектов является своевременная и достаточно «агрессивная» коррекция АД. Следует отметить, что использование сибутрамина (исследование SCOUT) обеспечивало достоверное снижение АД при снижении массы тела: в среднем для систолического АД снижение составило $-6,5$ ($-27,0$; $8,0$) мм рт. ст., а для диастолического — $-2,0$ ($-15,0$; $8,0$) мм рт. ст. ($p < 0,001$) [54].

Снижение АД у пациентов, страдающих АГ на фоне ожирения, должно проводиться препаратами, которые обладают способностью снижать степень гипертрофии миокарда, уменьшать выраженность его диастолической дисфункции. В связи с этим должны быть использованы препараты, снижающие активность симпатoadrenalовой системы (САС) и ренин-альдостероновой системы (РАС). Для снижения активности САС возможно использование β -адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция. По поводу использования β -адреноблокаторов данные весьма противоречивы, прежде всего, в связи с сомнениями в их полезности для лечения пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, во-вторых, в связи с тем, что β -адреноблокаторы, во всяком случае классические, могут увеличивать вес пациентов и усиливать инсулинорезистентность [55–57]. Следовательно, если и выбирать β -адреноблокаторы для лечения пациентов с ожирением или метаболическим синдромом, то это должны быть препараты, обладающие особыми свойствами, в частности карведилол и небиволол. В то же время установлено, что недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил может не только значительно снижать АД [58–59], но и уменьшать активность симпатической нервной системы [60–61] (рис. 3). В от-

Рисунок 3. Изменения концентрации норадреналина в крови больных артериальной гипертензией при лечении антагонистами кальция



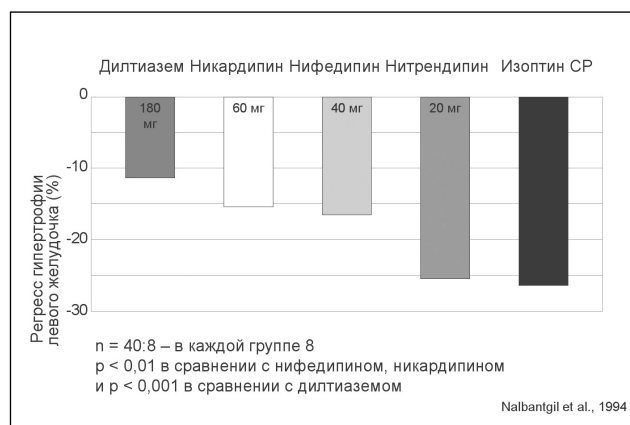
личие от практически всех других антагонистов кальция, верапамил приводит к снижению выраженности ГЛЖ (рис. 4).

Активация РАС, которая происходит при ожирении, способствует развитию ГЛЖ, нарушению диастолической функции, увеличению активности САС и возникновению липотоксичности. Для уменьшения активности РАС наиболее широко используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны. Известно, что в настоящее время для лечения АГ, особенно у пациентов с высоким метаболическим риском, позиционируется начало терапии с комбинации антагонистов кальция и препаратов, ингибирующих активность РАС. Действительно, это весьма эффективный способ лечения, приводящий к более выраженному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия комбинацией препаратов, ингибирующих РАС, и диуретиков (исследование ACCOMPLISH) [62].

Комбинированный препарат Тарка (Abbott, США), содержащий верапамил 180 мг и трандолаприл 2 мг, действительно в большей степени снижает АД, замедляет частоту сердечных сокращений и приводит к достоверному снижению выраженности ГЛЖ. Использование такого типа комбинации может быть выгодным для улучшения функционирования сердца. Важно, что использование препарата Тарка в сочетании с сибутрамином 10 мг, приводило в течение 6 месяцев к более выраженному снижению АД, чем проведение только антигипертензивной терапии — систолическое АД снизилось соответственно на $21,9 \pm 8,1$ против $15,9 \pm 12,3$ мм рт. ст., и диастолическое — на $15,7 \pm 8,1$ против $9,1 \pm 9,9$ мм рт. ст., $p = 0,03$). Комбинированная терапия приводила также к более выраженному улучшению антропометрических показателей. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию сибутрамином с препаратом Тарка, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем снижение липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и висфатина [63]. Можно полагать, что эти важные изменения могут оказывать благоприятные эффекты при длительной терапии в отношении предупреждения развития липотоксических нарушений в сердце.

В проспективном, многоцентровом, плацебо

Рисунок 4. Регресс гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией через 6 месяцев лечения антагонистами кальция



контролируемом, двойном слепом исследовании Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) было проведено сопоставление проведения различных режимов антигипертензивной терапии (фелодипин 5 мг/рамирил 5 мг (n = 57), верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг (n = 55), метопролол суцинат 95 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг (n = 59)) в течение 16 недель при назначении сибутрамина и плацебо [64]. Показано, что при лечении комбинацией бета-адреноблокатора и гидрохлортиазида положительные эффекты сибутрамина по снижению веса, окружности талии и влиянию на метаболический профиль были выражены существенно меньше, чем при сочетании комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальция с сибутрамином. Это еще раз подтверждает необходимость тщательного выбора антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением, особенно при проведении программ, направленных на снижение веса, нормализацию метаболизма различных органов, в том числе и сердца.

Литература

1. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45. — P. 9–14.
2. Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 625–633.
3. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1867–1872.
4. Kencanaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 305–313.
5. Hitomi H., Kiyomoto H., Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 311–315.
6. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A. et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 97. — P. 1784–1789.
7. Chiu H.C., Kovacs A., Ford D.A. et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 813–822.
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 112–123.
9. Finck B.N. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha pathway in pathological remodeling of the diabetic heart // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2004. — Vol. 7. — P. 391–396.
10. Pillutla P., Hwang Y.C., Augustus A. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E1229–E1235.
11. Chiu H.C., Kovacs A., Blanton R.M. et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 225–233.
12. Yagyu H., Chen G., Yokoyama M. et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 419–426.
13. Petersen K.F., Befroy D., Dufour S. et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance // *Science*. — 2003. — Vol. 300. — P. 1140–1142.
14. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 664–671.
15. Unger R.H. Lipotoxic diseases // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — Vol. 53. — P. 319–336.
16. Leone T.C., Weinheimer C.J., Kelly D.P. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1999. — Vol. 96. — P. 7473–7478.
17. Watanabe K., Fujii H., Takahashi T. et al. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor alpha associated with age dependent cardiac toxicity // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 22293–22299.
18. Kelly L.J., Vicario P.P., Thompson G.M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma and alpha mediate in vivo regulation of uncoupling protein (UCP-1, UCP-2, UCP-3) gene expression // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — P. 4920–4927.
19. Djouadi F., Brandt J.M., Weinheimer C.J. et al. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) in the control of cardiac lipid metabolism // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. — 1999. — Vol. 60. — P. 339–343.
20. Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C. et al. The cardiac phenotype induced by PPAR-alpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P. 121–130.
21. Yang J., Sambandam N., Han X., Gross R.W. et al. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100. — P. 1208–1217.
22. Buchanan J., Mazumder P.K., Hu P. et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 5341–5349.
23. Christoffersen C., Bollano E., Lindegaard M.L. et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 3483–3490.
24. Vikramadithyan R.K., Hirata K., Yagyu H. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate heart function in transgenic mice with lipotoxic cardiomyopathy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 313. — P. 586–593.
25. Lee Y., Naseem R.H., Duplomb L. et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2004. — Vol. 101. — P. 13624–13629.
26. Barouch L.A., Gao D., Chen L. et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 119–124.
27. Cai L., Li W., Wang G. et al. Hyperglycemia induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1938–1948.
28. Dyntar D., Eppenberger-Eberhardt M., Maedler K. et al. Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2105–2113.
29. Hickson-Bick D.L., Buja M.L., McMillin J.B. Palmitate-mediated alterations in the fatty acid metabolism of rat neonatal cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 511–519.
30. Unger R.H., Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2002. — Vol. 1585. — P. 202–212.
31. Ghafourifar P., Klein S.D., Schucht O. et al. Ceramide induces cytochrome C release from isolated mitochondria. Importance of mitochondrial redox state // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 6080–6084.
32. Ostrander D.B., Sparagna G.C., Amoscato A.A. et al. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 38061–38067.
33. Rui L., Aguirre V., Kim J.K. et al. Insulin/IGF1 and TNFalpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 181–189.
34. Kim J.K., Fillmore J.J., Sunshine M.J. et al. PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 823–827.
35. Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al. Reversal of obesity — and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikb-beta // *Science*. — 2001. — Vol. 293. — P. 1673–1677.
36. Sharma S., Adrogue J.V., Gorman L. et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart // *FASEB J.* — 2004. — Vol. 18. — P. 1692–1700.
37. Gottdiener M.D., Reda M.S., Williams M.S. et al. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 651–658.
38. Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study // *Circulation*. — 1987. — Vol. 75 (suppl. 1). — P. I-26–I-33.
39. Hammond I.W., Devereux R.B., Alderman M.H. et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive

and hypertensive employed adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 12. — P. 996–1004.

40. Messerli F.H., Sundgaard-Rise K., Reisen E.D. et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P. 757–761.

41. Levy D., Anderson K.M., Savage D.D. et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 108. — P. 7–13.

42. Garavaglia G.E., Messerli F.H., Nunez B.D. et al. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 594–597.

43. De Simone G., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Relation of Obesity and Gender to Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive and Hypertensive Adults // *Hypertension.* — 1994. — Vol. 23. — P. 600–606.

44. Ganau A., Devereux R.B., Pickering T.G. et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension // *Circulation.* — 1990. — Vol. 81. — P. 25–36.

45. Alexander J.K. Obesity and the circulation // *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* — 1963. — Vol. 32. — P. 799–803.

46. De Simone G., Devereux R.B. Hemorheologic abnormalities in obesity: hemodynamic and prognostic implications // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 1992. — Vol. 2. — P. 185–190.

47. De Simone G., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1704–1708.

48. Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 231–236.

49. Frustaci A., Kajstura J., Chimenti C. et al. Myocardial cell death in human diabetes // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 1123–1132.

50. Scheuermann-Freestone M., Madsen P.L., Manners D. et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 3040–3046.

51. Yanovski S.Z., Yanovski J.A.Y. Obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 8. — P. 591–602.

52. Day C., Bailey C.J. Sibutramine update // *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* — 2002. — Vol. 2. — P. 392–397.

53. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 2119–2125.

54. Torp-Pedersen C., Caterson I., Coutinho W. et al. SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 23. — P. 2915–2923.

55. Rett J.K., Henriksen E.K. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of beta-blocking agents? // *Am. J. Hypertension.* — 1998. — Vol. 11, № 10. — P. 1258–1265.

56. Kaaja R., Kujala S., Manhem K. et al. Effects of sympatholytic therapy on insulin sensitivity indices in hypertensive postmenopausal women // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 45, № 7. — P. 394–401.

57. Kuperstein R., Sasson Z. Effects of antihypertensive therapy on glucose and insulin metabolism and on left ventricular mass: A randomized, double-blind, controlled study of 21 obese hypertensives // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 15. — P. 1802–1806.

58. Halperin A.K., Cubeddu L.X. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension // *Am. Heart. J.* — 1986. — Vol. 111, № 2. — P. 363–382.

59. McAllister R.G.Jr. Clinical pharmacology of slow channel blocking agents // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1982. — Vol. 25, № 2. — P. 83–100.

60. Binggeli C., Corti R., Sudano I. et al. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 892–896.

61. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K. et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14 (11 Pt 1). — P. 1083–1089.

62. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlöf B. et al. ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial // *Blood Press.* — 2007. — Vol. 16. — P. 80–86.

63. Nakou E., Filippatos T.D., Liberopoulos E.N. et al. Effects of sibutramine plus verapamil sustained release/trandolapril combination on

blood pressure and metabolic variables in obese hypertensive patients // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 9, № 10. — P. 1629–1639.

64. Scholze J., Grimm E., Herrmann D. et al. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 15. — P. 1991–1998.