

Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом

И.Р.Ярек-Мартынова, М.В.Шестакова
ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Резюме. В обзоре обращается внимание на значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) и его связи с сердечно-сосудистых заболеваниями и осложнениями. Отмечается, что эти осложнения могут присутствовать намного раньше установления диагноза СД. Подробно обсуждается роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, нарушений реологических свойств крови и липидного обмена, генетических и традиционных факторов риска в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сосудистой патологии мозга, ишемии нижних конечностей при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, дисфункция эндотелия, сердечно-сосудистые заболевания.

Cardiovascular diseases in diabetic patients

I.Y. Yarek-Martynova, M.V. Shestakova
Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. The review pays attention to a considerable rise in the incidence of diabetes mellitus (DM) and to its association with cardiovascular diseases (CVD) and events. It is noted that these events may be present much earlier than DM is diagnosed. The paper also discusses in detail a role of hyperglycemia, postprandial one in particular, hyperinsulinemia, insulin resistance, endothelial dysfunction, impaired blood rheological properties, lipid metabolic disturbances, and genetic and traditional risk factors in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, chronic heart failure, cerebrovascular diseases, and lower extremity ischemia in DM.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах:

Шестакова Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. директор Института диабета, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Ярек-Мартынова Ивонна Яновна – ст. науч. сотр., Институт диабета, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В последнем десятилетии отмечается тенденция к увеличению числа больных сахарным диабетом (СД), в основном типа 2. В 1994 г. число больных СД составило 110 млн, в 2000 г. – 171 млн (2,8% общей популяции) [1–3]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. во всем мире насчитывается 285 млн больных СД, а по прогнозам менее чем через 20 лет это число возрастет до 439 млн [4]. В России, по данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2009 г. СД выявлен более чем у 3 млн человек, из них 2,7 млн страдают СД типа 2. В то же время данные эпидемиологических исследований показывают, что истинная численность больных СД превышает официально зарегистрированную в несколько раз.

Значительный рост заболеваемости СД увеличивает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений, особенно потому, что эти осложнения могут присутствовать намного раньше установления диагноза СД [5–7]. Среди патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассматриваются влияние гипергликемии, особенно постпрандиальной, дисфункция эндотелия, нарушение реологических свойств крови и липидного обмена, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, генетические факторы, гипертония, табакокурение и др. (рис. 1).

Нарушение углеводного обмена выявляется у 40–50% больных, госпитализированных в кардиологические отделения [8, 9]. В исследовании Euro Heart Survey on diabetes and the heart (EHS) СД был выявлен у 31% больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у 22% больных с острым коронарным синдромом.

СД рассматривается как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного ССЗ. Несмотря на успехи, достигнутые в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, не страдающих СД, у пациентов с СД подобного уменьшения заболеваемости достичь не удастся. Как показали результаты исследования The National Health and Nutrition Examination Study (NHANES I), в США смертность в результате ИБС снизилась за период с 1971 по 1993 г. на 51%, в то время как у больных СД снижение составило лишь 15%, при этом у женщин, страдающих СД, она даже выросла на 23% [10].

СД и дисфункция эндотелия

При СД, начиная с дебюта заболевания, клетки эндотелия подвергаются воздействию ряда патогенных факторов: гипергликемии, необратимых продуктов гликозилирования, продуктов окислительного стресса и др. В конечном итоге это приводит к нарушению сбалансированной секреции эндотелием факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы

межклеточного взаимодействия [11]. В результате клетки эндотелия сами становятся источником патогенных факторов, ускоряющих развитие атерогенеза.

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что в условиях, аналогичных таковым при СД, снижается возможность эндотелиальных клеток синтезировать оксид азота [12–14]. Т.е. эндотелиальные клетки являются мишенью при диабете, а эндотелиальная дисфункция, по-видимому, играет существенную роль в развитии сосудистой патологии при этом заболевании. Значительное число клинических исследований указывает, что при СД типов 1 и 2 эндотелиальная дисфункция ассоциируется с микроангиопатией и атеросклерозом. Эта ассоциация особенно выражена у лиц с СД типа 1 и ранней (микроальбуминурия) или поздней (макроальбуминурия) нефропатией. В этих случаях ряд лабораторных маркеров указывает на нарушение функции эндотелия: ухудшается расширение сосудов, обусловленное оксидом азота, повышаются уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина, селектина, тканевой активатор плазминогена и его ингибитора, 4-го типа коллагена [15–17]. В свою очередь дисфункция эндотелиальных клеток приводит к изменениям в сосудах и прогрессированию васкулопатии [18]. Необходимо отметить, что артерии и артериолы обычно не рассматриваются как органы-мишени для инсулина. В то же время в последние годы накопились данные, указывающие, что сосуды могут отвечать на воздействие инсулина.

СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [19, 20].

СД и атеросклероз

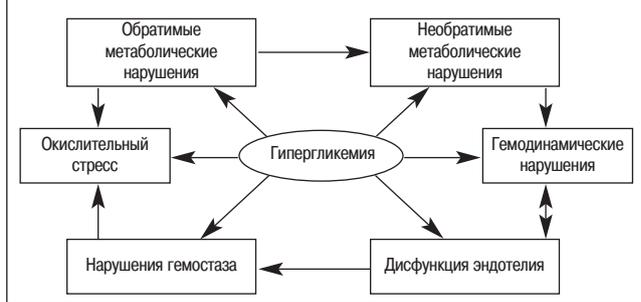
Атеросклероз является генерализованным процессом, а его проявления зависят от локализации изменений: ИБС (стенокардия, острый коронарный синдром, аневризма аорты, сердечная недостаточность), цереброваскулярная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака, деменция), поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота, критическая ишемия нижних конечностей – гангрена/ампутации), артерии почек. Определение «болезни периферических артерий» (англ. Peripheral Arterial Disease – PAD) характеризует все артерии, за исключением артерий, кровоснабжающих центральную нервную систему и венечные артерии. СД увеличивает риск и ускоряет клиническое течение, а также смертность вследствие каждого из этих проявлений атеросклероза [21].

К факторам риска ускоренного развития атеросклероза у больных СД относятся:

- Дисфункция эндотелия (сниженная продукция, транспорт и увеличенный распад, а также сниженная чувствительность к оксиду азота).
- Гиперреактивность тромбоцитов.
- Увеличенная пролиферация клеток и межклеточного матрикса после повреждения артерий.
- Нарушение фибринолиза и тенденция к тромбообразованию.
- Нарушения липидного обмена.
- Увеличенная эндогенная оксидантная активность.
- Генетические нарушения (мутации гена PPAR-g).

У больных СД ССЗ являются причиной 50–80% всех случаев смерти [22, 23]. В исследовании Framingham

Рис. 1. Роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений СД.



Heart Study на протяжении 20-летнего наблюдения больных в возрасте 45–70 лет показано, что СД и нарушение толерантности к глюкозе в 2–10 раз увеличивают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. Такие факторы, как повышение систолического артериального давления (АД), курение, гиперхолестеринемия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличивали относительный риск:

- ССЗ у мужчин (М) в 2,1 раза, а у женщин (Ж) в 2 раза;
- сердечной недостаточности в 1,8 (М) и 3,7 (Ж) раза;
- облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в 4,7 (М) и 5 (Ж) раз;
- ишемического инсульта атеросклеротического генеза в 2,2 (М) и 2,2 (Ж) раза;
- ИБС в 1,7 (М) и 2,1 (Ж) раза;
- смертности от ССЗ в 1,7 (М) и 3,3 (Ж) раза [24].

СД и ИБС

У больных СД ИБС встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. Каждый четвертый больной с острым инфарктом миокарда (ИМ) страдает СД [25]. В одном из популяционных исследований в течение 7-летнего наблюдения первый ИМ выявлен у 20% больных с СД и только у 3,5% больных без СД. Повторный ИМ или смерть вследствие ССЗ наблюдали в 45 и 18,8% случаев соответственно [25].

В исследовании T.Jensen и соавт. [26] показано, что частота возникновения ИБС у больных СД типа 1 в течение 6 лет после развития протеинурии была в 8 раз больше (40%), чем у больных без диабетической нефропатии (5%). Также в исследовании J.Tuomilehto [27] установлено, что у больных с протеинурией частота ИБС достигала 43%, в то время как среди больных без диабетической нефропатии она составляла только 7%.

В течение нескольких лет на базе отделения диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) проводили работы по изучению нефрокардиальных взаимосвязей у больных СД типов 1 и 2. Наибольший интерес представляет изучение особенностей развития этого синдрома у молодых больных СД типа 1 с диабетической нефропатией, у которых отсутствуют традиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (пожилой возраст, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.), что позволяет оценить вклад непосредственно патологии почек в развитие этого синдрома. Детальное кардиологическое обследование больных СД типа 1 с использованием регистрации электрокардиографии (ЭКГ), а также стресс-ЭКГ-тестов показало, что у молодых пациентов (в возрасте 25–30 лет) ИБС



развивается достаточно часто и частота этого осложнения зависит от выраженности диабетического поражения почек. Так, по данным нашего исследования, на стадии микроальбуминурии (МАУ) ИБС выявлена у 13% обследованных, на стадии протеинурии (ПУ) – у 33%, на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) – у 53% пациентов [28] (рис. 2).

Установлено, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений определяется целым рядом параметров, характеризующих функциональное состояние почек: величиной экскреции белка с мочой, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем креатинина сыворотки крови. Данные эпидемиологических исследований показали, что при СД обоих типов риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2–3 раза на стадии МАУ и в 9–10 раз на стадии ПУ по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотнесенных по полу и возрасту [29]. В популяционном исследовании WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), включавшем больных СД типа 2, показано, что риск сердечно-сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе больных с МАУ и в 3,7 раза выше в группе больных с ПУ по сравнению с больными без поражения почек даже при стандартизации исследуемых лиц по наиболее частым факторам риска ИБС: возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, уровню АД, наследственности по ИБС [30]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [31], включавшем лиц в возрасте старше 55 лет, имеющих факторы риска ИБС, также продемонстрирована в 2 раза большая частота сердечно-сосудистой смертности у лиц с МАУ по сравнению с больными без патологии почек. Это соотношение выявлено как у лиц без СД, так и у больных СД типа 2.

СД и хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетается с СД типа 2 у 33% больных [32]. У лиц с СД ХСН в 2–3 раза превышает таковую у лиц без СД [33]. Ассоциации этих двух патологий существенно отягощают течение каждой из них. На момент установления диагноза СД типа 2 у большинства пациентов уже имеются выраженные изменения сердечно-сосудистой системы. По результатам российского исследования ЭПОХА, наличие сердечной недостаточности – существенный предиктор развития в дальнейшем СД. В общей популяции распространенность СД составляет 2,9%, а у больных с ХСН III–IV функционального класса – 15,8%. Патоморфологической и патофизиологической основами развития ХСН при СД

являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий, нейрокардиопатия [34].

ГЛЖ является сильным независимым фактором риска внезапной смерти, ИМ, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Важную роль в становлении и прогрессировании ГЛЖ отводят гемодинамическим (перегрузка давлением левого желудочка – ЛЖ, в ряде случаев – объемом, снижение податливости крупных артерий) и нейрогуморальным механизмам (прямые и косвенные стимулирующие рост эффекты норадреналина и ангиотензина II на миокардиоциты, усиление процессов фиброобразования миокарда под влиянием ангиотензина II и альдостерона) [35]. При ГЛЖ нарушается коронарное кровообращение, что проявляется уменьшением коронарного вазодилаторного резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда. Во Фрамингемском исследовании показано, что ГЛЖ позволяет прогнозировать неблагоприятный исход от сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Риск развития мозгового инсульта или ИМ у больных артериальной гипертензией (АГ) и ГЛЖ в 5 раз выше, чем у больных без гипертрофии.

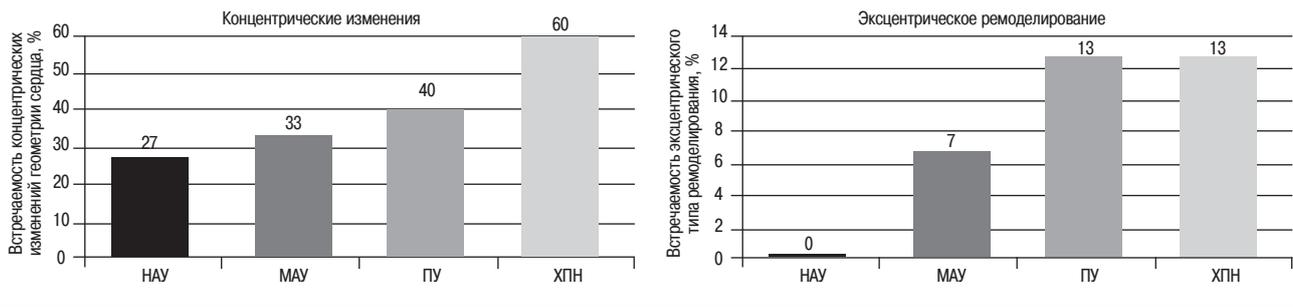
В течение последнего десятилетия представлены данные о роли инсулина и инсулинорезистентности в развитии ГЛЖ. У пациентов с эссенциальной АГ как при нормальной, так и при нарушенной толерантности к глюкозе, а также при СД показано наличие значимых (независимых от уровней АД) корреляций между уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), с одной стороны, и значениями массы миокарда (ММ) ЛЖ – с другой [35]. Сообщают о более высокой частоте выявления ГЛЖ у больных АГ и СД по сравнению с пациентами с АГ, но без СД [37].

По данным A.Sato и соавт. [37], ГЛЖ и другие нарушения сердечной деятельности могут диагностироваться уже на ранних стадиях СД, причем чаще у больных с нарушением функции почек.

При изучении геометрии ЛЖ у больных СД типа 1 в исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ЭНЦ, изменение геометрии ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая форма) было выявлено у 27% больных без патологии почек, у 40% больных с МАУ, у 53% больных с ПУ и у 73% больных с ХПН. При этом доминировала наиболее опасная с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Корреляционный анализ показал тесные взаимосвязи геометрии ЛЖ миокарда, показателей функционального состояния почек (МАУ, ПУ, СКФ) и маркеров дисфункции эндотелия сосудов (эндотелин-1 и фактор Виллебранда). Чем больше величина ПУ, чем выше уровень АД и тяжелее дисфункция эндотелия, тем больше выражена ГЛЖ миокарда [29] (рис. 3).

В исследовании A.Salmasi и соавт. (2003 г.) показана тесная взаимосвязь ММЛЖ и выраженности альбуминурии даже при отсутствии АГ [38]. Результаты другого крупного популяционного исследования Strong Heart Study [39], включавшего около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, из которых 30% имели ГЛЖ, показали корреляционную зависимость между ММЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспалительного процесса (С-реактивный белок, фибриноген). В

Рис. 3. Встречаемость измененной геометрии ЛЖ у больных СД типа 1.



исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) [40], включавшем из 15 792 больных 1676 пациентов с СД типа 2, была обнаружена высокодоверенная взаимосвязь частоты развития ИБС и уровня альбумина, фибриногена и фактора Виллебранда крови вне зависимости от традиционных факторов риска ИБС (АГ, дислипидемия, курение).

СД и сосудистая патология головного мозга

К настоящему времени показана роль СД типа 2 в возникновении сосудистой патологии головного мозга. Наличие СД типа 2 повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. В исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта у пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального – в 1,1 раза и внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [41]. Основными механизмами развития церебральной сосудистой патологии при СД типа 2 являются атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, расстройства микроциркуляции. Нарушение перфузии глубинных отделов головного мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т.е. вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию мозговых инсультов даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [42].

У больных СД с нарушением мозгового кровообращения степень компенсации углеводного обмена в значительной мере определяет клиническую картину и прогноз. Высокий уровень глюкозы в острой стадии заболевания достоверно ассоциирован с более высокой летальностью и тяжелой инвалидизацией у больных с ишемическим инсультом [43]. Уровень глюкозы натощак, превышающий 6,1 ммоль/л, и в другое время суток более 7,2 ммоль/л в момент госпитализации является самостоятельным значимым фактором повышенного риска летального исхода и неполного восстановления неврологических функций [44]. Клинические особенности ишемического инсульта также в значительной мере ассоциированы с уровнем глюкозы в момент его развития. Имеются данные о том, что эффективность селективного тромболитика с применением активатора плазминогена (tPA) меньше у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы в крови (>7,8 ммоль/л) [45].

Наличие СД типа 2 предрасполагает к развитию определенных типов инсульта [46]. Анализ данных наблюдения за 4064 больными на протяжении 5 лет показал, что у больных СД типа 2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена относи-

тельно реже встречались внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом [47].

СД также рассматривается как фактор риска не только мозгового инсульта, но и хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Результаты исследований показывают достоверную связь между наличием СД и риском возникновения как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [48, 49].

СД и ишемия нижних конечностей

При СД типа 2 поражение артерий нижних конечностей встречается в 3–5 раз чаще, чем у лиц без СД. Это обстоятельство позволило предположить наличие генетической связи между СД и атеросклеротическими процессами в артериях. Течение атеросклероза при СД гораздо агрессивнее, частота критической ишемии значительно выше, чем в остальной популяции. Около 40–50% ампутаций нижних конечностей по поводу артериальной недостаточности выполняют у больных СД.

Ишемия нижних конечностей чаще всего связана с атеросклеротическим поражением поверхностной ветви бедренной артерии; со временем может произойти окклюзия и подколенной артерии. Реже заболевание развивается на фоне сужения дистального отдела аорты, окклюзии в области бифуркации аорты или подвздошных артерий.

Наиболее ярким признаком ишемии нижних конечностей является перемежающаяся хромота (claudicatio intermittens), характеризующаяся появлением боли, чувством онемения и сжатия в мышцах ноги при нагрузке – обычно при ходьбе.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей при СД имеет ряд отличительных черт, поскольку в большинстве случаев ему сопутствует дистальная полинейропатия. Особенности течения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей при СД касаются как клинической картины заболевания, включая болевую симптоматику, так и локализации поражений и прогноза. У больных с сопутствующей тяжелой сенсорной нейропатией значительно менее выражена болевая симптоматика, даже на фоне критической ишемии лишь половина пациентов предъявляют жалобы на боли покоя [50].

Исследования последних лет показали, что при СД по сравнению с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без нарушения углеводного обмена имеет место дистальный

тип поражения, худший прогноз в отношении вероятности ампутации конечности и летальности [50].

Таким образом, для достижения успеха в лечении больных СД типа 2 и предупреждения острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений необходимы оптимальный гликемический контроль, нормализация липидного обмена, достижение целевого уровня АД, проведение регулярного обследования с целью раннего выявления СД и риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Литература

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabet Care* 1998; 21: 1414–31.
- Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet Care* 2004; 27: 1047–53.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности. *Медицина – целевые проекты*. 2007; 1: 26–9.
- <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Assesed December 15.2009
- Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabet Care* 1993; 16: 642–52.
- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25: 1880–90
- Шестакова МВ, Бутрова СА, Сухарева ОЮ. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. арх.* 2007; 10: 5–8.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
- Kowalska I, Prokop J, Baborzevska-Gajewska H et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary angiography. *Diabet Care* 2001; 24: 897–901.
- Gu K, Cowie CC, Harris N. Diabetes and decline in Heart Disease Mortality in US. *JAMA* 1999; 281: 1291–7.
- Qiyuuni AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32S–9.
- Arbogast BW, Lee GM, Raymond TL. In vitro injury of porcine aortic endothelial cells by very low density lipoproteins from diabetic rat serum. *Diabetes* 1982; 31: 593–9.
- Avogaro A, Calo L, Piaruli F et al. Effect of acute ketosis on the endothelial function of type 1 diabetic patients: the role of nitric oxide. *Diabet* 1999; 48: 391–7.
- Cipolla MJ. Elevated glucose potentiates contraction of isolated rat resistance arteries and augments protein kinase C-induced intracellular calcium release. *Metabolism* 1999; 48: 1015–22.
- Dosquet C, Wautier MF, Guillausseau PJ, Wautier JL. Monokines and endothelial cell proliferation in patients with diabetes mellitus. *Diabet Metab* 1994; 20: 37–42.
- Elbadd TA, Khan F, Kirk G et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabet Care* 1998; 21: 1990–6.
- Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276–82.
- Викуюлова ОК, Ярек-Мартынова ИР, Трубицина НП, Шестакова МВ. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2008; 11: 47–52.
- Чазова ТЕ, Катхурья ЮБ. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика. *Мед. помощь*. 2001; 5: 28–32.
- Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз: Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? *Сердце*. 2004; 3 (1): 36–8.
- Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): S14–21.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81.
- Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40 (Suppl. 2): S358–61.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
- Шестакова МВ, Мухин НА, Дедов ИИ. и др. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом. *Тер. арх.* 1991; 6: 50–5.
- Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30 (3): 144–8.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41 (7): 784–90.
- Шестакова МВ, Ярек-Мартынова ИР, Иванюшина НС. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия. *Кардиология*. 2005; 6: 35–41.
- Goya WS. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Reports* 2001; 3: 190–6.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81–91.
- Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 1248–53.
- Бейтуганов АА, Рылова АК. Встречаемости СД 2 типа у больных ХСН. *Сердеч. недостаточ.* 2005; 6: 114–6.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor. *Diabet Care* 2001; 24: 1614–9.
- Нарусов ОЮ., Латина ЮВ., Мареев ВЮ. и др. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. *Тер. арх.* 2009; 9: 52–7.
- Rosei-Agabiti E, Muesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001; 10 (5–6): 288–8.
- Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl. 2 A): 4–12.
- Sato A, Tarnou L, Parving HH. Prevalence of left ventricular hypertrophy in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 76–80.
- Salmasi AM, Jepsen E, Grenfell A et al. The degree of albuminuria is related to left ventricular hypertrophy in hypertensive diabetics and is associated with abnormal left ventricular filling: a pilot study. *Angiology* 2003; 54 (6): 671–8.
- Palmeri V, Tracy RP, Roman MJ et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2764–9.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Intern Med* 2000; 133: –91.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16: 434–44.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061–8.
- Kagansky N, Levy S. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke. *Arch Neurol* 2001; 58: 1209–12.
- Chamorro A, Vila N, Ascaso C et al. Early Prediction of Stroke Severity. *Stroke* 1995; 26: 573–6.
- Alvarez-SabTn J, Molina CA, Montaner J et al. Effects of Admission Hyperglycemia on Stroke Outcome in Reperused Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients. *Stroke* 2003; 34: 1235–40.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–66.
- Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 11 (62): 1558–62.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301–8.
- Чугунова ЛА., Тарасов ЕВ., Шестакова МВ. Инсульт и сахарный диабет 2-го типа. Возможности профилактики. *Тер. арх.* 2006; 10: 21–6.
- Галстян Г.П. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Cons. Med.* 2006; 9.