

УДК 616.379-008.64:616.12

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ

В настоящее время отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), прежде всего за счет СД 2-го типа, который вызывает раннюю инвалидизацию трудоспособного населения. Механизмы поражения сердца и сосудов у больных СД до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Поэтому проблема патологии сердечно-сосудистой системы у больных СД является одной из актуальных в клинической диабетологии. Литературный обзор освещает основные факторы, способствующие развитию ишемической болезни сердца при СД 2-го типа и механизмы формирования диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистая система, ишемическая болезнь сердца, диабетическая кардиомиопатия.

CARDIAC LESION IN TYPE II DIABETIC PATIENTS: RISK FACTORS AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT

M. E. Statsenko, S. V. Turkina

Nowadays the occurrence of diabetes mellitus is on the rise, mostly due to type II diabetes, which causes early incapacitation of working-age people. The mechanisms of lesion of the heart and vessels in patients with diabetes mellitus are still unclear. That is why the issue of cardiovascular diseases in diabetic patients is so urgent in clinical diabetology. A review of literature throws light on the main factors promoting the development of ischemic heart disease in diabetes mellitus type II as well as on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development.

Key words: diabetes mellitus type II, cardiovascular system, ischemic heart disease, diabetic cardiomyopathy.

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) приобрел масштабы глобальной эпидемии неинфекционного характера и отмечается как в экономически развитых, так и развивающихся странах. Каждые 10—15 лет во всех странах мира количество больных увеличивается в 2 раза. В основном, за счет СД 2-го типа (СД2) [64].

СД как 1-го, так и 2-го типа является независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии. Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90—100 % больных [18]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД2 дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить его к сердечно-сосудистым заболеваниям [41].

Развитие кардиальной патологии у пациентов с СД опосредовано несколькими факторами. При СД ухудшается состояние как миокарда, так и коронарных артерий вследствие развития специфических для СД микроангиопатии, макроангиопатии, метаболических нарушений и диабетической автономной нейропатии.

В настоящее время выделяют следующие формы поражения сердца при СД: **диабетическая кардиомиопатия**, основным патогенетическим фактором которой считают метаболические нарушения в сердечной мышце и **ишемическая болезнь сердца** (ИБС), главной причиной развития которой является атеросклероз коронарных сосудов, а также сочетание этих двух форм.

Ишемическая болезнь сердца у больных сахарным диабетом

Как показали результаты Фрамингемского исследования, СД является независимым и мощным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а тромботические осложнения атеросклероза являются основной причиной смерти у 80 % больных СД, причем три четверти из них связаны с различными проявлениями ИБС. Ишемическая болезнь сердца является самой частой причиной смерти больных СД, ее частота в структуре смертности больных СД составляет 40 %. Известно, что СД ухудшает клинические исходы у больных со всеми видами острого

коронарного синдрома (ОКС). Наличие СД у больного с ИБС существенно увеличивает риск развития ХСН, являясь независимым предиктором развития ХСН и предиктором смерти у больных ХСН [63].

Крупное клиническое исследование UKPDS позволило определить *наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД2*. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), повышение артериального давления (АД), курение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня гликозилированного гемоглобина [62].

Согласно данным литературы, основные механизмы, определяющие развитие ИБС при СД, — это хроническая гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза [6, 14].

Влияние возрастания уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС несомненно [53]. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1 % риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10 % [21]. Бессимптомная гипергликемия как фактор риска смерти от ИБС имеет особенно большое значение для женщин [51].

Наблюдаемая у больных СД гипергликемия, прежде всего, оказывает повреждающее действие на эндотелий. Вследствие этого нарушается сосудистый тонус, повышается образование в стенке сосудов фибронектина и коллагена IV типа, а кроме того, в ней накапливаются липиды, пролиферируют гладкомышечные клетки, чему способствует образование различных факторов роста. В конечном итоге, это приводит к нарушению эластичности и ремоделированию артерий [52]. Поэтому обеспечение оптимального уровня гликемии является краеугольным камнем в лечении больных СД.

Большинство современных исследователей утверждают, что эндотелий играет центральную роль во многих патофизиологических процессах, приводящих к развитию как микрососудистых осложнений, так и атеросклеротических изменений крупных сосудов при СД. Уникальное положение эндотелиальных клеток на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их основной мишенью в развитии диабетических ангиопатий [52].

Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД2 после коррекции уровня глюкозы в крови настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии». Для СД2 характерны как количественные, так и качественные изменения липидограммы. Первые заключаются в повышении уровня триглицеридов (ТГ), снижении холестерина ЛПВП. Как правило, частота выявления повышения ХС ЛПНП аналогична популяции без СД. Качественные изменения заключаются в том, что для СД2

характерны мелкие плотные частицы ХС ЛПНП с повышенной атерогенностью, поскольку они значительно легче по сравнению с липопротеинами большего размера подвергаются процессам окисления [28]. Окисленные липопротеины играют важную патогенетическую роль в непосредственном повреждении эндотелиальных клеток, превращении циркулирующих моноцитов в пенистые клетки, стимулируют образование вазоконстрикторного фактора — эндотелина-1, угнетают местное образование эндотелием оксида азота, являющегося мощным естественным фактором расслабления сосудов [33, 46].

Гликозилирование, присутствующее постоянно при СД, способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление ЛПНП, что значительно усиливает их атерогенный потенциал [28].

В исследовании MRFIT [59] у больных СД2 была установлена связь уровня ХС с сердечно-сосудистой смертностью. Кроме того, в исследовании PPS у больных СД2 установлена связь между уровнем **триглицеридов (ТГ)** и риском развития ИБС [58].

Участие ТГ в патогенезе атеросклероза опосредовано прямыми и косвенными механизмами. Во-первых, у лиц с ИБС отмечается замедленный катаболизм липопротеинов, богатых ТГ, что сопровождается повышенным накоплением в них эфиров холестерина. Увеличение времени циркуляции липопротеинов с высоким содержанием ТГ повышает их шансы на фагоцитоз макрофагами. Кроме того, существует обратная корреляция между повышением уровня ТГ в плазме крови и уровнем антиатерогенного ХС ЛПВП. ТГ присутствуют почти во всех фракциях липопротеинов [16, 48].

Гиполипидемическая терапия позволяет достоверно снизить частоту осложнений ИБС при СД. Основными группами средств при этом являются статины и фибраты. Применение симвастатина в исследовании 4S у больных СД2 с высоким уровнем холестерина в крови сопровождалось снижением частоты осложнений ИБС на 55 % по сравнению с 32 % у пациентов без СД, снижение риска развития ОКС составило 55 %, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — 54 %, смерти от ИБС — 36 % [51]. При сочетании диабета с сердечно-сосудистыми заболеваниями терапию статинами начинают при любом уровне ХСЛНП (даже при нормальном) и снижают до концентрации менее 2,0 ммоль/л [4]. При выраженной гипертриглицеридемии (более 4,5 ммоль/л), сочетающейся с низкой концентрацией ХСЛВП, назначают фибраты с целью снизить уровень ТГ до целевого значения 1,7 ммоль/л. В исследовании FIELD показано [36], что через 4 месяца лечения фенофибратом («Трайкор») было отмечено достоверное снижение уровня общего ХС на 11,4 %, ТГ — на 28 %, ХС ЛПНП — на 12 %. Уровень ХС ЛПВП повысился на 5 %. Этот эффект сохранялся примерно спустя год

после начала исследования. Нередко липидные нарушения при СД2 возможно скорректировать только при применении комбинированной терапии [4]. В этом же исследовании показано, что сочетанное назначение статинов и фибратов сопровождается достоверным снижением общего количества кардиоваскулярных событий на 15 %.

Как было отмечено ранее, артериальная гипертензия (АГ) также относится к значимым факторам риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД2. Результаты исследования UKPDS установили, что возрастание систолического АД на 10 мм рт. ст. приводит к повышению частоты развития сердечно — сосудистых заболеваний на 15 % [62]. АГ встречается у больных СД2 по крайней мере в два раза чаще, чем у пациентов без СД [7], что связано с гиперинсулинемией, активирующей ряд механизмов, регулирующих уровень артериального давления.

Особое место среди патогенетических факторов формирования поражения сердца при СД2 занимает активация симпатической нервной системы (СНС). Гиперинсулинемия увеличивает поглощение и обмен глюкозы в инсулиночувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса. Это приводит к растормаживанию симпатических центров ствола головного мозга и повышает центральную активность СНС [6]. К усилению активности центральных ядер СНС ведет и уменьшение тормозящих воздействий, исходящих с барорецепторов крупных сосудов шеи, эластичность которых изменяется под воздействием гиперинсулинемии. Под влиянием активации СНС изменяется обмен норадреналина в периферических окончаниях СНС, приводя к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов, почек ведет к повышению АД. К нарастанию тонуса СНС ведет и развитие автономной кардиальной нейропатии, сопровождающейся снижением парасимпатических воздействий [6, 10].

Дополнительным фактором, значительно повышающим риск развития сердечно-сосудистой патологии, является сочетание у больных СД артериальной гипертензии и протеинурии. По данным исследования Всемирной организации здравоохранения, среди пациентов с высоким АД и протеинурией смертность в результате кардиоваскулярной патологии в 5 раз выше у мужчин и в 8 раз выше у женщин по сравнению с таковой у больных СД нормальным АД и без протеинурии. Микроальбуминурия является не только проявлением начальных стадий диабетической нефропатии, но и маркером развития макроангиопатии [17]. Предполагается, что микроальбуминурия тесно связана с риском развития атеросклероза, поскольку она отражает генерализованное поражение эндотелия сосудов [39], в том числе и коронарных. Микроальбуминурия тесно связана с инсулинорезистентностью как у больных СД, так и без СД [12].

В патогенезе агрессивного развития атеросклероза у больных СД2 присутствуют и другие механизмы. При СД отмечается множество коагулологических отклонений, включая повышение фактора фон Виллебранда, факторов VII, VIII, X, фибриногена, снижение протеина С и антитромбина III. Кроме того, при СД2 наблюдается угнетение фибринолиза, связанное с повышением ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИХ1). Многие исследования подтвердили связь РАИХ1 с метаболическим синдромом, характерным для СД2, в частности, известна тесная корреляция между уровнями РАИХ1 и ТГ [1]. Кроме того, у больных СД2 усилена адгезия и агрегация тромбоцитов, среди причин этого рассматривают дисфункцию эндотелия вследствие гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Одной из причин наиболее тяжелого течения и плохого прогноза кардиальных осложнений у больных СД является наличие автономной кардиальной вегетативной нейропатии (АКН). По данным различных эпидемиологических исследований, ее распространенность варьирует от 1 до 90 % [15, 57]. Столь частая встречаемость этого патологического состояния опосредована тем, что в основе поражения нервной системы лежат метаболические нарушения, патогномичные для СД: неадекватный гликемический контроль [31], высокий уровень триглицеридов [60], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [32]. «Метаболический» патогенез АКН обусловлен гетерогенным процессом, включающим формирование оксидативного стресса [25], развитие дислипидемии, нарушения коагуляционного гемостаза [40], дисфункцию эндотелия [34] и изменения состояния клеточной мембраны в целом [26]. Установлено, что парасимпатическая нервная система вовлекается в процесс раньше, чем симпатическая, что, возможно, обуславливает превалирование симпатического тона и реализуется в патологической вазоконстрикции, характерной для больных СД [10]. Вегетативная нейропатия во многом способствует уменьшению коронарного вазодилататорного резерва и повышению риска развития угрожающих жизни видов аритмий и внезапной коронарной смерти [2].

Патогенетические механизмы формирования ИБС у больных СД определяют особенности клинических проявлений этой патологии: течение ИБС на фоне СД зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести СД; осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше, чем при его отсутствии, к 50-летнему возрасту у 40—50 % больных СД возникает, по меньшей мере, одно сердечно-сосудистое осложнение; ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно как безболевого ишемия миокарда, вплоть до безболевых инфарктов миокарда; ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, угрожающими жиз-

ни нарушениями сердечного ритма; при ИБС на фоне СД быстрее развивается сердечная недостаточность, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда; при ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики [5].

Из Рекомендаций по ведению больных сахарным диабетом, предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями ESC/EASD (2007) известно, что до 45 % пациентов с ОКС больны СД [38]. Причем при наличии СД2 риск кардиального летального исхода повышается в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин, достигая на протяжении 6 месяцев 27 %. Частота реинфарктов в течение 30 суток у лиц с СД без повышения сегмента ST больше, чем у пациентов без СД (соответственно 9 и 5,3 %) [47]. Сочетание СД2 и ХСН также является часто встречающимся синдромом: от 15 до 26 % больных с недостаточностью кровообращения страдают СД2 [22], около 12 % больных СД2 имеют признаки ХСН [49]. Относительный риск развития сердечной недостаточности при СД2 превышает относительный риск появления ХСН при артериальной гипертензии, ожирении, гиподинамии, курении и клапанных пороках [43]. Почти 40 % больных СД2 умирают в течение 1 года после первой госпитализации по поводу ХСН [65].

Диабетическая кардиомиопатия

Термин диабетическая кардиомиопатия (ДК) был сформулирован в 1972 году Rubler, et al. [55] и подразумевает развитие диастолической дисфункции без наличия АГ, коронарной, клапанной или врожденной патологии [54, 50].

ДК является патологией сердечной мышцы, проявляющейся широким спектром биохимических и структурных нарушений, опосредованных, прежде всего, инсулинорезистентностью, гипергликемией, гиперлипидемией и увеличением числа свободных радикалов [29]. У больных с СД2 даже начальные стадии нарушения гликемического профиля могут влиять на метаболизм миокарда и предрасполагать к возникновению диабетической кардиомиопатии (КМП) [56].

Недостаток инсулина и состояние инсулинорезистентности влияют на функцию сердца путем снижения транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышения использования свободных жирных кислот (СЖК), снижения транспорта кальция в саркомерме и нарушения миофибриллярных регуляторных сократительных протеинов [24].

При СД2 из-за угнетения липогенетического действия инсулина повышается содержание свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови и их поступление в кардиомиоциты. Избыток СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов приводит к преобладанию

процессов в-окисления СЖК, накоплением пирувата и лактата в цитоплазме, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования глюкозы и снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ), получаемой в процессе гликолиза [27, 61]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов в-окисления СЖК — **ацетил-коэнзим А**, ацилкарнитина и др. Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулула и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как следствие происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, возникает риск развития аритмии [20].

Хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se*, с одной стороны, с другой — усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и, прежде всего, оксидативного стресса [30, 44]. Резкое увеличение числа радикалов кислорода в митохондриях вызывает нарушение факторов транскрипции, экспрессии генов, утилизации метаболитов миокарда [42]. Одновременно избыток радикалов, подавляя оксид азота, стимулирует реакции воспаления, ингибирует полиаденозинрибозопротеинполимеразу. Последнее приводит к дисфункции эндотелия [25].

Степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от уровня гликированного гемоглобина, отражающего степень гликирования белков миокарда [45], образования перекисей [11] и отложения коллагена в миокарде с его фиброзом [37].

Морфологически диабетическая миокардиопатия характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [95]. Изучение эндомикардиальных биоптатов больных с кардиомиопатией на фоне СД2 на полутонких и ультратонких срезах показало, что наряду с гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ), интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла в миокарде встречаются зоны интерстициального склероза с разобщенными КМЦ со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. В разобщенных КМЦ обнаруживаются признаки «гибернации», дедифференцировки и апоптотической дегенерации, апоптозу также подвергаются нервные проводники [13]. Гипертрофия и ригидность сердечной мышцы приводят к повышению диастолического давления, уменьшению ударного объема, что приводит к нарушению диастолического расслабления.

Диабетическая кардиомиопатия обуславливает ряд важных клинических условий: повышение чувствительности к гипертоническому повреждению, увеличение риска смерти после инфаркта миокарда и после реваскуляризирующих манипуляций [35].

Снижение образования энергии сердцем при СД повышает чувствительность миокарда к ишемии [8, 19].

Сахарный диабет 2-го типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая зачастую определяет прогноз, в том числе для жизни, у больных данной категории. Сердечно-сосудистые осложнения — причина смерти более 60 % больных СД2. Агрессивное течение кардиальной патологии у этой категории больных заставляет с особым вниманием относиться к возможностям их первичной профилактики, к попыткам предотвратить или по крайней мере задержать развитие ИБС и автономной кардиальной нейропатии. Таким образом, больные СД2 требуют особого наблюдения кардиологов и эндокринологов, более тщательной терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Лечение этих больных должно предусматривать как коррекцию метаболических нарушений, так и воздействие на факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. А. // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 1, 10. — С. 8—12.
2. Балаболкин М. И. Диабетическая нейропатия. — М., 2003. — 109 с.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум Паблишинг, 2003.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. — М., 2008. — 80 с
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) ВНОК. — М., 2009. — 40 с
6. Дедов И. И., Александров А. А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / Качество жизни. Медицина. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 2—8.
7. Сахарный диабет: Руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2003. — 342 с.
8. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е., Шилина Н. Н. // *Клиническая медицина*. — 2007. — № 7. — С. 39—42.
9. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. // *Клиническая медицина*. — 2008. — № 9. — С. 67—71.
10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. // *Российский кардиологический журнал*. — 2009. — № 3. — С. 69—75
11. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А. // *Российский кардиологический журнал*. — 2009. — № 4. — С. 22—27.
12. Шестакова М. В. // *Болезни сердца и сосудов*. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 18—24.
13. Цыпленкова В. Г. // *Архив патологии*. — 2009. — № 4. — С. 30—33.
14. Ярек-Мартынова И. Р., Шестакова М. В. // *Сах. диабет*. — 2004. — № 2. — С. 48—52.
15. Aaron I., Vinik M. D., Dan Ziegler M. D., et al. // *Circulation*. — 2007. — № 115. — P. 387—397.
16. Acarturk Esmeray, Caylз Murat, Akpзnar Onur, et al. // *Clinica Chimica Acta*. — 2004. — Vol. 339. — P. 123—128.
17. Agewall S., Wikstrand J., Ljungman S., et al. // *Am. J. Hypertens*. — 1995. — Vol. 8. — P. 337—343.
18. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 1132—1133
19. Arguelles E, Baptista e Silva H, Weksler C. // *Arq Bras Cardiol*. — 1993. — № 40 (1). — P. 9—13.
20. Ashrafian Houman, Frenneaux Michael P, Lionel H. // *Circulation*. — 2007. — № 116. — P. 434—448.
21. Barrett Connor E. M. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 1620—1623.
22. Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E. P., et al. // *Cardiovasc Diabetol.* — 2003. — № 2. — P. 11—15.
23. Bell D. S. H. // *Diabetes Care*. — 1995. — № 18. — P. 708—714.
24. Bell D. S. H. // *Diabetes Care*. — 2003. — № 26. — P. 2949—2951.
25. Cai L. // *Cardiovasc Toxicol*. — 2001. — № 1 (3). — P. 181—193.
26. Caimi G., Canino B., Serra A., et al. // *Perfusion*. — 2001. — № 1. — P. 48—54.
27. Candido R., Forbes J. M., Thomas M. C., et al. // *Circ Res*. — 2003. — № 92. — P. 785—792.
28. Chisolm G. M., Irwin K. C., Penn M. S. // *Diabetes*. — 1992. — № 41. — P. 61—66.
29. Devereux R. B., Roman M. J., Paranicas M., et al. // *Circulation*. — 2000. — № 101. — P. 2271—2276.
30. Davi G., Falco A., Patrono C. // *Antioxid Redox Signal*. — 2005. — P. 7 (1—2). — P. 256—268.
31. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. — 1993. — № 329. — P. 977—986.
32. DCCT Reseache group. Factors in development of diabetic neuropathy // *Diabetes*. — 1999. — № 37. — P. 476—483.
33. Ehara S., Ueda M, Naruko T., et al. // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2002. — Vol. 16. — P. 60—64.
34. Farhaghkhomee Hana, Khan Zia A., Kaur Harkiran, et al. // *Pharmacology & therapeutics*. — 2006. — № 2 (111). — P. 384—399.
35. Fang Zhi You, Prins Johannes B., Marwick Thomas H. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications *Endocrine Reviews*. — 2004. — № 25 (4). — P. 543—567.
36. The FIELD study investigators // *Lancet*. — 2005. — № 366 (9500). — P. 1849—1861.
37. Galderisi Maurizio. // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2006. — № 48. — P. 1548—1551.
38. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J*. — 2007. — Vol. 28. — P. 88—136.

39. Jackson C. E., Solomon S. D., Gerstein H. C., et al. // Lancet. — 2009. — № 15. — P. 543—550.
40. Hayat S. A., Patel B., Khattar R. S., et al. // Clin. Sci. — 2004. — № 107 (6). — P. 539—557.
41. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G., et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755—1762.
42. Hamblin M., Friedman D. B., Hill S., et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2007. — № 42 (4). — P. 884—895.
43. He J., Ogden L. G., Bazzano L. A., et al. // Arch. Intern. Med. — 2001. — № 161. — P. 996—1002.
44. Kesavulua M. M., Raoa B. Kameswara, Giria R., et al. // Diabetes research and clinical practice. — 2001. — Vol. 53, № 1. — P. 33—39.
45. Markuszewski L., Grycewicz T., Pietruszycski R., et al. // Pol Merkur Lekarski. — 2006. — № 21 (121). — P. 8—11.
46. Matsumoto Tetsuya, Takashima Hiroyuki, Ohira Naoto., et al. // Am Coll Cardiol. — 2004. — № 44. — P. 451—457.
47. McGuire D. K., Emanuelsson H., Granger C. B., et al. // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1750—1758.
48. Morrison A., Hokanson John E. // Vasc Health Risk Manag. — 2009. — № 5. — P. 89—95.
49. Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., Brown J. B. // Diabetes Care. — 2001. — № 24. — P. 1614—1619.
50. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J. G. // Diabetes Care. — 2001. — № 24. — P. 5—10.
51. Pyorala K., Pederson T. R., Kjekshus J., et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 614—662.
52. Quyyumi A. A. // Am. J. Med. — 1998. — № 105. — P. 32—39.
53. Rajesh Peter. // The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. — 2008. — Vol. 8, № 1. — P. 8—11.
54. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Burnett J. C., et al. // JAMA. — 2003. — № 289. — P. 194—202.
55. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y. Z., et al. // Am. J. Cardiol. — 1972. — № 30. — P. 595—602.
56. Rosano G. M., et al. // Amer. J. Cardiology. — 2006. — Vol. 98. — P. 14—18.
57. Shaw J. E., Zimmet P. Z., Gries F. H., et al. Epidemiology of diabetic neuropathy / Gries F. A., Cameron E., Low P. A., et al. ed. Textbook of Diabetic Neuropathy. — 2003. — P. 64—82.
58. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — № 333. — P. 1301—1307.
59. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. D., et al. // Diabetes Care. — 1993. — № 16. — P. 434—444.
60. Taegtmeyer H., Razeghi P. // J. Am. Coll. Cardio. — 2004. — № 43. — P. 315.
61. Young M. E., McNulty P., Taegtmeyer H. // Circulation. — 2002. — № 105. — P. 1861—1870.
62. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. // Br Med J. — 1998. — № 317. — P. 703—13.
63. Zimmet P. Globalization coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? // J Intern Med. — 2000. — № 247. — P. 301—310.
64. Zimmet P., Ekoe J-M, Williams, R. // International Journal of Epidemiology. — 2002. — № 31. — P. 878.
65. Vaur L., Gueret P., Lievre M., et al. // Diabetes Care. — 2003. — № 26. — P. 855—860.

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ, statsenko@vistcom.ru