Нефрокардиальный синдром при сахарном диабете

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов

Кафедра эндокринологии (зав. – проф. И.А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии (ректор – проф. А.В. Ефремов)

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает одно из ведущих мест в структуре смертности больных сахарным диабетом (СД). Хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается у 30-50% больных СД типа 1 (СД 1) и у 5-10% больных СД типа 2 (СД 2). Известно, что значительная часть больных с ДН не доживает до стадии уремии и погибает от инфаркта миокарда, инсульта, жизненно опасных аритмий. Смертность от сердечно-сосудистых причин у больных с ДН на фоне СД 2 превышает среднепопуляционную в 9 раз [73]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти больных, находящихся на гемодиализе [10]; даже минимальное повышение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) у больных СД является фактором риска развития ИБС и предиктором смерти от сердечно-сосудистых осложнений [64]. Тесная взаимосвязь поражения почек и сердечно-сосудистой системы при СД позволяет рассматривать их формирование с единых патогенетических позиций как нефрокардиальный синдром.

Эпидемиология. Результаты исследований последних 20 лет убедительно показали, что микроальбуминурия и протеинурия являются не только факторами риска развития ХПН, но и предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД. Наиболее крупным исследованием, доказавшим взаимосвязь между протеинурией и смертностью, стало Международное исследование сосудистых осложнений диабета (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes): 1260 больных СД 1 и 3483 больных СД 2 находились под наблюдением в течение 7-12 лет; при обоих типах диабета смертность среди больных с протеинурией оказалась выше в 1,3-3,1 раза (в зависимости от типа СД, пола и ЭАМ) по сравнению с пациентами без протеинурии. Наличие протеинурии было связано с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин [29].

Эти данные согласуются с результатами других крупных исследований. В 12-летнем наблюдении [102], включавшем 840 американцев, показано, что риск смерти от ИБС у страдающих СД 2 в 2 раза выше при наличии микроальбуминурии и в 2,7 раза при наличии протеинурии, а риск смерти от инсульта повышен в 2,2 и 2,3 раза соответственно. В 6-летнем исследовании, проведенном в Италии и включавшем 683 пациента с СД 2, микро- и макроальбуминурия оказались независимыми факторами риска сердечно-сосудистой летальности. ЭАМ в диапазоне микро- или макроальбуминурии повышала относительный риск кардиоваскулярной смерти в 2 и 3 раза соответственно [14]. Другое проспективное исследование (n=939), проводившееся на протяжении 10 лет в этом же центре, доказало, что микроальбуминурия и протеинурия взаимосвязаны с риском смерти от сердечно-сосудистых причин и при СД 1 [78].

В рамках крупного (4483 человек) исследования, проведенного в Финляндии и Швеции (Botnia study), показана взаимосвязь альбуминурии с сердечно-сосудистой летальностью при метаболическом синдроме. Оказалось, что наличие микроальбуминурии повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,8 раза, при этом прогностическая значимость микроальбуминурии превышает значимость других компонентов синдрома: ожирения, гипертензии и дислипидемии [42]. В исследовании DIABHYCAR (type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril study), включавшем 4912 больных СД 2 с микроальбуминурией или протеинурией, ЭАМ оказалась независимым предиктором развития застойной сердечной недостаточности, наряду с такими факторами, как возраст, наличие ИБС, курение и уровень гликированного гемоглобина [104].

По-видимому, неблагоприятное прогностическое значение может иметь даже «высокая нормальная» ЭАМ. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2, у которых ЭАМ находится в пределах 20-30 мг/сут (верхняя треть нормального диапазона), повышен в 10 раз по сравнению с больными с альбуминурией от 1 до 10 мг/сут [76]. Имеются данные о высоком риске смерти, прежде всего от ИБС, у пациентов с СД 2 с ежегодным нарастанием микроальбуминурии [87]. Быстрая потеря функции почек у больных СД 1 также свидетельствует о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе [51]. Следовательно, прогностическое значение может иметь не только исходная величина альбуминурии, но и темпы развития ДН.

Микроальбуминурия является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений как при СД, так и в общей популяции. Взаимосвязь между микроальбуминурией и смертностью подтверждена в рамках нидерландского популяционного исследования Hoorn. Согласно его результатам, смертность от сердечно-сосудистых причин среди лиц с микроальбуминурией почти в 3 раза выше, чем у лиц с нормальной ЭАМ [45]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) установлена взаимосвязь между микроальбуминурией и сердечно-сосудистой заболеваемостью у пациентов старше 55 лет с ИБС или СД и другими факторами сердечно-сосудистого риска. Показано, что микроальбуминурия повышает вероятность кардиоваскулярных осложнений и смерти в среднем в 2 раза, а риск развития застойной сердечной недостаточности более чем в 3 раза как у больных диабетом, так и без него. Вероятность этих осложнений возрастает прямо пропорционально степени альбуминурии [33].

Таким образом, микро- и макроальбуминурия у больных СД является самостоятельным, но неспецифичным фактором риска макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Патогенез. *Гипергликемия* является общим патогенетиче-

ским фактором поражения почек и крупных сосудов при СД. Взаимосвязь между уровнем гликемии и развитием сосудистых осложнений СД доказана в ряде крупных проспективных исследований, проведенных в США (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial) [19], Великобритании (UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study) [90], Германии [35], Японии [82], а также в Международном исследовании сосудистых осложнений диабета ВОЗ [29]. В этих исследовательских проектах была показана зависимость между качеством контроля гликемии и риском развития ДН [19, 90], инфаркта миокарда [29, 90], инсульта [29, 90] и смертностью больных [29, 35, 82, 90]. Патогенное действие гипергликемии на сосудистую стенку реализуется через накопление поздних продуктов гликации и полиолов, окислительный и карбонильный стресс, активацию протеинкиназы С, дисбаланс цитокинов и факторов роста [20].

Артериальная гипертензия (АГ) – другой важный фактор развития макроангиопатий при поражении почек. Развитие АГ у больных с нефропатией повышает скорость снижения функции почек, а также смертность от уремии и сердечно-сосудистых катастроф [78]. Характерной особенностью многих пациентов с ДН является отсутствие снижения артериального давления (АД) в ночные часы. В отличие от здоровых лиц, у большинства из которых цифры АД в течение ночи ниже дневных на 10-20%, у больных с ДН ночные показатели либо близки к дневным («non-dipper»), либо даже выше («night-peaker»). Частота профиля «non-dipper» среди пациентов с ДН достигает 80% [24]. Пациенты с отсутствием ночного снижения АД входят в группу риска прогрессирования поражений почек [84] и смерти от сердечно-сосудистых причин [72].

Автономная нейропатия является наиболее вероятной причиной изменения суточного профиля АД у пациентов с ДН. Формирование автономной нейропатии и ДН взаимосвязано. Приводя к относительному преобладанию симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, нейропатия может способствовать повышению АД и нарушению его суточного ритма [49]. Кроме того, нейропатия связана с синдромом удлиненного интервала Q-T [105], ассоциированного с высоким риском жизненно опасных аритмий и внезапной смерти. Имеются данные о высокой частоте безболевой ишемии миокарда у больных с автономной нейропатией [80]. Доказано, что нейропатия повышает риск сердечно-сосудистых осложнений СД [32] и, кроме того, является предиктором снижения функции почек [11].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений на фоне ДН. Нефропатия играет основную роль в формировании ГЛЖ при СД 1. Наиболее значимой причиной гипертрофии миокарда при этом является АГ, однако у больных СД 1 с нефропатией ГЛЖ может развиваться даже при нормальном уровне АД [83]. При СД 2 частота ГЛЖ выше среди лиц с нефропатией [91], хотя у 40% больных без поражения почек также обнаруживается гипертрофия миокарда [24]. Очевидно, это связано с тем, что у многих больных СД 2 еще до дебюта диабета имеется АГ. Формирование ГЛЖ значительно повышает риск развития жизненно опасных аритмий и общую сердечно-сосудистую смертность у больных диабетом [54].

Гиперлипидемия. Характерные для СД нарушения липидного обмена – повышение уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) часто усугубляются на фоне ДН. Дислипидемия, в свою очередь, ускоряет развитие атеро- и нефросклероза. Окисленные и гликированные липопротеиды при этом инфильтрируют мезангий и сосудистую стенку, вызывая гиперпродукцию факторов роста и цитокинов и ускоряют тем самым развитие склеротических процессов [1]. Согласно результатам UKPDS, повышение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается увеличением риска возникновения ИБС в 1,57 раза, а повышение ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л уменьшает этот риск на 15% [97]. От содержания ХС у больных СД в значительной мере зависят темпы снижения функции почек [51].

Инсулинрезистентность. Важным фактором в патогенезе нефрокардиального синдрома у больных СД 2 может быть резистентность к инсулину. Показана обратная зависимость между чувствительностью к инсулину и уровнем альбуминурии у этих больных [43]. Взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и микроальбуминурией позволяет многим авторам рассматривать последнюю как компонент метаболического синдрома Х. Инсулинрезистентность и гиперинсулинемия при этом синдроме приводят к активации симпатической активности, задержке натрия и воды, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и атерогенному сдвигу в липидном спектре. Поэтому инсулинрезистентность ассоциирована с ускоренным развитием ИБС, повышением АД и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [54].

Гипергомоцистеинемия. Новым фактором риска сосудистых осложнений признана гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин (ГЦ) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, образующаяся в клетках в результате деметилирования метионина. Гипергомоцистеинемия закономерно обнаруживается у больных СД с нарушенной азотвыделительной функцией почек, что связано с нарушением почечного клиренса ГЦ [41]. Имеются данные о взаимосвязи повышенного содержания ГЦ с развитием микроальбуминурии [57]. Проспективные наблюдения показали, что у больных с ДН гипергомоцистеинемия ускоряет снижение функции почек [41] и повышает риск макрососудистых поражений. Вероятность развития ИБС у больных СД 1 с гипергомоцистеинемией повышена в 6 раз [68], риск сердечно-сосудистых осложнений увеличен в 1,6 раза, а вероятность летального исхода в течение 5 лет – в 2,5 раза [40]. Гипергомоцистеинемия участвует в развитии сосудистых поражений, усугубляя дисфункцию эндотелия, окислительный стресс, хроническое сосудистое воспаление и активируя систему гемостаза.

Гиперурикемия. Другая частая находка у больных СД с нарушенной функцией почек – повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови. Результаты популяционных исследований позволяют рассматривать гиперурикемию

как потенциальный фактор риска кардиоваскулярных осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин [26]. Влияние избытка МК на сосуды может быть связано с усилением окисления ЛПНП, усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, усугублением дисфункции эндотелия. Избыток МК у пациентов с СД 2 ассоциирован с ранним развитием и прогрессированием нефропатии [8], наличием гипертензии и ИБС [77] и, кроме того, является сильным фактором риска инсульта [58].

Анемия. Поражение почек со снижением синтеза эритропоэтина является одной из основных причин развития анемии при диабете. У больных СД с микроальбуминурией анемия встречается в 2,3 раза чаще, а у больных с протеинурией – в 10 раз чаще, чем у пациентов с нормальной ЭАМ [94]. Анемия сопровождается компенсаторным увеличением ударного и минутного объема сердца, а также перераспределением крови с мобилизацией ее из депо. Таким образом, анемия усугубляет перегрузку сердца и способствует развитию ГЛЖ и застойной сердечной недостаточности [37]. Кроме того, низкий уровень гемоглобина ускоряет снижение функции почек у больных с ДН [98].

Изменения гемостаза могут являться общим звеном в развитии поражения почек и сердца при СД. Для больных СД характерно повышение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, что приводит к усиленному взаимодействию этих клеток с лейкоцитами и клетками эндотелия, а также с факторами свертывания крови. Эти изменения чрезвычайно важны для атерогенеза [88]. Не менее значимым фактором является гиперфибриногенемия [34]. Изменения баланса других факторов свертывания крови и антикоагулянтов, а также дефекты фибринолиза могут вносить вклад в развитие ДН и макроангиопатий [13].

Дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление. Одна из наиболее популярных гипотез объясняет взаимосвязь между ДН и макрососудистыми поражениями тем, что повышенная ЭАМ является своеобразным маркером генерализованной дисфункции эндотелия [27]. Следует заметить, что практически все рассмотренные выше патогенетические факторы способствуют развитию дисфункции эндотелиальных клеток на фоне ДН. Усугубление дисфункции эндотелия на стадии ХПН связано со снижением почечного клиренса и накоплением в крови асимметричного диметиларгинина – мощного эндогенного ингибитора синтеза оксида азота NO [28]. Связанное с дисфункцией эндотелия нарушение вазодилатации, активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и хроническое воспаление в сосудистой стенке приводят к резкому ускорению атерогенеза. Концентрация в крови маркеров этих процессов, таких как фактор Виллебранда, С-реактивный белок, растворимые молекулы адгезии и провоспалительные цитокины значительно повышается при ДН. Дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление усугубляются вместе с ростом альбуминурии и независимо взаимосвязаны со смертностью больных [46, 89].

Генетические факторы. В пользу общей генетической предрасположенности к ДН и макроангиопатиям свидетельствуют данные о том, что у родителей, дети которых имеют ДН, сердечно-сосудистая смертность в 3 раза выше, чем среди родителей больных СД без нефропатии [16]. В настоящее время изучается большое количество генетических факторов, которые могут обеспечивать бо́льшую или меньшую восприимчивость органов к воздействию метаболических и гемодинамических нарушений при СД. К числу генов-кандидатов, вероятно, участвующих в прогрессировании поражений почек и сосудов, относятся гены компонентов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтаз, альдозоредуктазы, системы транспорта ионов, ферментов антиоксидантной защиты, гепарансодержащих протеогликанов и многие другие [1].

Таким образом, формирование поражения почек и крупных сосудов при СД является следствием большого количества метаболических, гемодинамических и иных факторов. Большинство этих факторов относится к числу модифицируемых (см. таблицу). Это позволяет определить подходы к нефро- и кардиопротективной терапии при СД.

Лечение. *Контроль гликемии.* В настоящее время доказана решающая роль компенсации углеводного обмена в профилактике осложнений СД. Результаты UKPDS показали, что у больных СД 2 снижение среднегодового уровня гликированного гемоглобина на 1% уменьшает вероятность смерти от осложнений диабета на 21%. При этом риск развития микроангиопатий снижается на 37%, риск инфаркта миокарда – на 14%, инсульта – на 12%, сердечной недостаточности – на 16% [90]. Таким образом, снижение уровня глюкозы наиболее эффективно в профилактике микрососудистых осложнений СД, но не всегда предупреждает развитие макроангиопатий. Это подчеркивает необходимость коррекции других факторов риска.

Коррекция гемодинамических нарушений. В крупных контролируемых исследованиях доказано, что интенсивный контроль АД у больных СД приводит к значительному снижению числа сосудистых осложнений и связанной с ними летальности [38, 71, 99].

Препаратами первой линии в лечении АГ у больных с ДН являются **ингибиторы АПФ**, нефро- и кардиопротективное действие которых доказано в многочисленных исследованиях. Ингибиторы АПФ тормозят развитие ДН на стадии микроальбуминурии даже у больных с нормальным АД. По данным метаанализа [53], использование ингибиторов АПФ на этой стадии снижает риск перехода в макроальбуминурию в 3 раза. При выраженной нефропатии эти препараты оказывают отчетливый антипротеинурический эффект и позволяют замедлить темпы снижения функции почек. Ингибиторы АПФ эффективны в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности при СД. Это доказано в ряде контролируемых исследований, наиболее крупным из которых является MICRO-HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study). В этом исследовании показано, что терапия рамиприлом у больных СД 2 с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией или с факторами ее риска приводит к снижению числа случаев явной ДН на 24%, инфаркта миокарда – на 22%, инсульта – на 33%, смертности от сердечно-сосудистых причин – на 37% [38]. Ингибиторы АПФ уменьшают

ГЛЖ у больных диабетом. Этот эффект связан не только со снижением АД, поскольку выраженность ГЛЖ на фоне их приема уменьшается и у больных с нормальным АД [70]. Очевидно, уменьшение гипертрофии миокарда достигается за счет снижения образования ангиотензина II, играющего важную роль в ремоделировании сердца.

Преимущества ингибиторов АПФ перед другими антигипертензивными препаратами в качестве препаратов первой линии продемонстрированы в исследовании CAPPP (the Captopril Prevention Project), в котором показано, что на фоне терапии каптоприлом у больных СД с исходным диастолическим АД >100 мм рт.ст. значительно реже возникает инфаркт миокарда (RR=0,34; p=0,002), а общая смертность ниже почти в 2 раза (RR=0,54; p=0,034) по сравнению с больными, получавшими диуретики и/или β-блокаторы [71].

Альтернативой ингибиторам АПФ являются **антагонисты рецепторов ангиотензина II.** Влияние последних на течение ДН изучено в трех крупных контролируемых исследованиях: RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) и IRMA 2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria). В этих исследованиях установлено, что применение лозартана или ирбесартана у больных СД типа 2 с ДН снижает протеинурию, замедляет темпы прогрессирования нефропатии и удлиняет срок развития терминальной ХПН [9, 17, 74]. Блокада ангиотензиновых рецепторов оказывает нефропротективный эффект не только из-за снижения АД, но и благодаря устранению внутриклубочковой гипертензии и нейтрализации профибротического действия ангиотензина II. Сравнение эффекта эналаприла и лозартана у больных СД 2 с начинающейся ДН показало, что эти препараты одинаково эффективно снижают ЭАМ, однако лозартан реже вызывает кашель [55]. Имеются доказательства защитного действия антагонистов рецепторов к ангиотензину II на сердечно-сосудистую систему. В проекте RENAAL пациенты, получавшие лозартан, реже госпитализировались в связи с сердечной недостаточностью, хотя исследователям не удалось показать влияния препарата на смертность [9]. Доказательства кардиопротективного действия лозартана получены в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertention study), показавшем, что лозартан у больных СД с электрокардиографическими признаками ГЛЖ снижает смертность от сердечно-сосудистых причин на 37%, общую смертность – на 39%, частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 41% [59].

Сравнительная оценка кардио- и нефропротективной активности антагонистов ангиотензина II и ингибиторов АПФ при диабете будет дана в исследовании DETAIL (Diabetics exposed to telmisartan and enalapril), целью которого является сравнение долгосрочных эффектов лечения телмисартаном и эналаприлом у больных с умеренной АГ и ДН. Результаты исследования ожидаются в 2005 г.

В последние годы обсуждается тактика двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы путем одновременного назначения ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II. По некоторым данным, этот подход позволяет достичь лучшего контроля АД и большего снижения альбуминурии у больных с ДН [44]. Для оценки долгосрочных эффектов такого лечения и его экономической обоснованности необходимы дальнейшие исследования.

Диуретики занимают важное место в лечении АГ у больных с нефропатией, поскольку влияют на важнейший механизм повышения АД, устраняя задержку натрия и воды. Использование тиазидных диуретиков при выраженной ДН нежелательно, так как они могут ухудшать фильтрационную функцию почек, повышать уровень липидов, МК и ГЦ [1, 62, 106]. Больным с задержкой жидкости на фоне ДН назначают петлевые диуретики, хотя доказательства их специфических органопротективных свойств до сих пор отсутствуют. Особое место среди диуретиков занимает индапамид, поскольку терапия этим препаратом не только обеспечивает эффективный контроль АГ при СД, но и способствует уменьшению ГЛЖ [92] и альбуминурии [21]. В отличие от гидрохлортиазида индапамид препятствует снижению функции почек у больных с нефропатией на стадии ХПН [62].

β-Блокаторы являются весьма перспективными средствами для лечения больных с нефрокардиальным синдромом. Эти препараты значительно снижают смертность больных СД после перенесенного инфаркта миокарда [61]. Другим показанием к их назначению признана сердечная недостаточность [52]. Данные о сравнительной эффективности селективных β_1-блокаторов в общей популяции больных СД неоднозначны. В UKPDS атенолол и капотен продемонстрировали равное влияние на частоту развития ДН, сердечно-сосудистых катастроф и смертность при СД 2 [100]. В то же время в исследовании LIFE атенолол оказался менее эффективен, чем лозартан, в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [59]. Сведения о защитном действии β_1-блокаторов на почки также неоднозначны. Согласно одним данным, ан-

Факторы сердечно-сосудистого риска у больных с ДН

Факторы риска			
Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые		
	метаболические	гемодинамические	прочие
Возраст Мужской пол Этническая группа Генетические факторы Длительность диабета	Гипергликемия Инсулинрезистентность и гиперинсулинемия Гиперлипидемия Гипергомоцистеинемия Гиперурикемия	Артериальная гипертензия Отсутствие ночного снижения АД Гипертрофия левого желудочка	Микроальбуминурия и протеинурия Автономная нейропатия Анемия Нарушения гемостаза Дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление

типротеинурический эффект β_1-блокаторов у больных с ДН выражен в меньшей степени, чем у ингибиторов АПФ [69], согласно другим, препараты двух классов демонстрируют одинаковую нефропротективную активность [23].

Антагонисты кальция уступают ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II по нефро- и кардиопротективному эффекту. У больных с ДН более предпочтительны препараты из группы верапамила и дилтиазема нежели дигидропиридиновые производные. Показано, что хотя дилтиазем и нифедипин в одинаковой степени снижают АД у больных с ДН, ЭАМ снижается только на фоне применения дилтиазема [86]. В популяционном исследовании PREVEND дигидропиридины оказались единственной группой антигипертензивных препаратов, применение которых было ассоциировано с развитием микроальбуминурии [66]. В исследованиях FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised trial) и ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) частота сердечно-сосудистых катастроф у больных СД на фоне применения дигидропиридиновых антагонистов кальция была существенно выше, чем на фоне лечения ингибиторами АПФ [25, 93]. Таким образом, антагонисты кальция, по крайней мере дигидропиридинового ряда, не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения больных с ДН и макроангиопатией; однако они могут использоваться в комбинации с ингибиторами АПФ и диуретиками. Добавление верапамила к эналаприлу у больных с ДН приводит к двукратному усилению антипротеинурического эффекта при существенном снижении доз препаратов [6].

α-Блокаторы при СД оказывают положительный эффект на чувствительность к инсулину и липидный обмен. Вопрос об их влиянии на почки и сердце остается открытым. Доксазозин в такой же мере снижает АД и уменьшает ГЛЖ у больных СД, как каптоприл [31]. Однако в отличие от ингибиторов АПФ доксазозин не проявляет антипротеинурического эффекта при нефропатии [39]. В исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) был обнаружен более высокий риск инсульта, ИБС и сердечной недостаточности в группе больных СД 2 на фоне приема доксазозина в сравнении с группой больных, принимавших хлорталидон, в связи с чем исследования в группе доксазозина были прекращены [3].

Препараты «центрального» действия. Уменьшение ЭАМ у больных СД 2 с начинающейся ДН может быть достигнуто на фоне приема агонистов I_2-имидазолиновых рецепторов (моксонидина). Имеются данные, что эти препараты снижают инсулинрезистентность и уменьшают ГЛЖ [1]. Долгосрочные эффекты агонистов I_2-имидазолиновых рецепторов на развитие осложнений СД не изучены.

Комбинированная терапия. У пациентов с ДН нередко возникает необходимость назначения двух, трех и более гипотензивных препаратов. Учитывая мощный нефро- и кардиопротективный эффект ингибиторов АПФ, эти препараты являются обязательным компонентом комбинированной антигипертензивной терапии у больных с нефрокардиальным синдромом. При плохой переносимости их можно заменить антагонистами рецепторов ангиотензина II. В качестве дополнения к средствам, блокирующим ренин-ангиотензиновую систему, могут назначаться диуретики, кардиоселективные β-блокаторы, антагонисты кальция недигидропиридинового ряда, α-блокаторы и препараты «центрального» действия.

Коррекция гиперлипидемии. Наиболее эффективными препаратами для коррекции уровня ХС и ХС ЛПНП признаны **ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).** Статины оказывают благоприятное действие на функцию эндотелия, ремоделирование сердца и реологию крови, уменьшают окислительный стресс и воспалительные реакции в сосудистой стенке. Значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности на фоне терапии симвастатином и правастатином у больных СД с сопутствующей стенокардией или инфарктом миокарда в анамнезе показано в исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Reccurent Events study) и LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [60, 74, 81]. Имеются данные, что статины благоприятно влияют при альбуминурии [96], оказывают эффекты на почечную гемодинамику и азотвыделительную функцию почек [56], однако долгосрочные исследования их влияния на течение ДН отсутствуют. Следует помнить о повышенном риске статининдуцированных миопатий у пациентов с ДН [95].

При гипертриглицеридемии назначают **фибраты**. Помимо гиполипидемического эффекта, фибраты уменьшают гиперкоагуляцию крови и усиливают фибринолиз, а также ингибируют продукцию провоспалительных медиаторов, вовлеченных в атерогенез. Их антиатеросклеротическое действие у больных СД 2 доказано в проекте DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), в котором изучалось влияние фенофибрата на течение ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза [18]. В исследовании VA-HIT (Veterans Administration high-density lipoprotein Intervention Trial) получены данные, указывающие на благоприятное влияние гемфиброзила на выживаемость больных СД с ИБС, имеющих сниженный уровень ХС ЛПВП и нормальный или близкий к норме уровень ХС ЛПНП [79]. Крупных исследований, посвященных влиянию терапии фибратами на состояние почек при диабете, не проводилось. При назначении фибратов больным с ДН следует соблюдать осторожность из-за возможности повышения уровня креатинина и развития миопатий.

Коррекция инсулинрезистентности. Важная роль инсулинрезистентности в развитии поражения почек и сосудов при СД 2 заставляет предположить, что улучшение чувствительности к инсулину способно замедлить темпы развития осложнений и улучшить прогноз. Для медикаментозной коррекции инсулинрезистентности у больных СД применяют бигуаниды и глитазоны. В исследовании UKPDS использование метформина у тучных больных СД 2 привело к снижению риска инфаркта миокарда (на 39%) и смертности от причин, связанных с диабетом (на 42%)

[100]. Динамика этих показателей оказалась лучшей, чем в группах больных, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин. Неясно, однако, объясняется ли это меньшей прибавкой веса, меньшей частотой гипогликемий или меньшим уровнем инсулинемии. Препаратом для профилактики и лечения макроангиопатий может стать пиоглитазон, снижающий уровень липидов в крови [48] и оказывающий антиатеросклеротический эффект [50]. Для оценки его влияния на риск осложнений и смертность больных СД 2 начато исследование PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events), в которое вошли пациенты из ряда европейских стран.

Коррекция гипергомоцистеинемии (ГЦ). Необходимость коррекции уровня ГЦ очевидна при его концентрации выше 15 мкмоль/л. С целью устранения гипергомоцистеинемии используют фолиевую кислоту или ее сочетание с витаминами группы В. Фолиевая кислота, витамины B_6 и B_{12} являются кофакторами ферментов в метаболизме ГЦ. У здоровых людей фолиевая кислота даже в физиологических дозах (200-400 мкг/сут) приводит к снижению уровня ГЦ. Дозы фолатов, использовавшиеся для коррекции гомоцистеинемии у больных СД, варьировали от 250 мкг/сут [2] до 15 мг/сут [7]. Снижение гомоцистеинемии наблюдается через 3-4 нед. лечения. Прием фолатов не только снижает уровень ГЦ, но и улучшает функцию эндотелия, в частности, увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию [102]. Кроме того, фолаты уменьшают окислительный стресс и гиперкоагуляцию, наблюдающиеся при гипергомоцистеинемии [65]. Возможно, что длительное применение фолиевой кислоты и витаминов группы В может снижать риск атеросклероза и его осложнений.

Коррекция гиперурикемии. Снижения уровня МК можно добиться назначением средств, угнетающих ее синтез, например, аллопуринола. Блокируя ксантиноксидазу, аллопуринол снижает образование свободных радикалов и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных СД 2 с мягкой АГ [12]. Однако использование аллопуринола даже при начальной ХПН нежелательно, так как приводит к большому числу побочных эффектов (головная боль, диарея, лихорадка, экзантемы и др.). Снижать уровень МК способен также антагонист ангиотензина II лозартан, который ингибирует реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек. Одновременно лозартан повышает pH мочи, снижая тем самым риск кристаллизации уратов. Урикозурическое действие лозартана прослежено у больных с ХПН. Другие антагонисты ангиотензина II не обладают подобным эффектом [85].

Коррекция анемии. Основным методом лечения анемии на фоне ДН является терапия рекомбинантным эритропоэтином человека. Коррекция анемии с помощью эритропоэтинов уменьшает объем левого желудочка и способствует частичному регрессу ГЛЖ у пациентов с ХПН [22]. При условии строгого контроля АД эритропоэтины не приводят к ухудшению функции почек, а по некоторым предварительным данным, могут оказывать нефропротективный эффект [47]. Влияние коррекции анемии на частоту сердечно-сосудистых осложнений и выживаемость больных окончательно не определено. Имеются сведения, что раннее, на консервативной стадии ХПН, начало лечения эритропоэтином улучшает выживаемость пациентов в первые годы гемодиализа [107].

Коррекция нарушений гемостаза. Наиболее изученным и доступным препаратом для коррекции нарушений гемостаза при СД является аспирин. Эксперты Американской Диабетологической Ассоциации рекомендуют назначать аспирин (80-325 мг/сут) как средство первичной профилактики макрососудистых осложнений всем больным СД 1 и СД 2 старше 30 лет при наличии у них микро- или макроальбуминурии. Кроме того, аспирин назначается больным СД, перенесшим инфаркт миокарда, инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, а также страдающим стенокардией или периферической макроангиопатией в целях вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [4]. Защитное влияние аспирина на сосуды связывают с антиагрегантным, противовоспалительным эффектом, уменьшением окислительного стресса, усилением фибринолиза и подавлением коагуляции крови. На величину альбуминурии, как и СКФ, аспирин не влияет [36]. Выраженный нефропротективный эффект при СД оказывают гепарины [67], однако их долгосрочное влияние на прогноз ДН и риск макрососудистых осложнений не выяснено.

Коррекция функции эндотелия. Улучшение функций эндотелиальных клеток, в частности, эндотелийзависимой вазодилатации, у больных СД наблюдается при снижении гликемии и назначении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, фолиевой кислоты и ряда других препаратов [15, 102].

Комплексное лечение. Наиболее рациональным подходом к лечению нефрокардиального синдрома является стратегия одновременного воздействия на несколько факторов риска. Это доказано в датском исследовании СД 2 (The Steno Type 2 Randomised Study), в котором сопоставлены две тактики ведения больных диабетом: одна была основана на традиционных рекомендациях, другая предусматривала комплекс мер по модификации стиля жизни и фармакотерапии, направленный на одновременную коррекцию гликемии, АД, дислипидемии и микроальбуминурии. Средняя длительность наблюдения составила 7,8 лет. У пациентов группы интенсивного лечения достигнуто существенное (в 2-3 раза) снижение темпов прогрессирования ДН, макроангиопатий, ретинопатии и автономной нейропатии [30].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления и коррекции модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДН. Только такой подход позволит замедлить прогрессирование поражения почек и крупных сосудов, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых катастроф и увеличить продолжительность жизни больных.

Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия.-М.: Универсум Паблишинг, 2000.-239 с.
2. Aarsand A. K., Carlsen S. M. // J. Intern. Med.-1998.-Vol. 244, N 2.-P. 169-174.
3. ALLHAT Collaborative Research Group. // JAMA.-2000.-Vol. 283, N 15.-P. 1967-1975.
4. American Diabetes Association. // Diabetes Care.-2003.-Vol. 26, Suppl. 1.-P. S87-S88.
5. Arcaro G., Zenere B. M., Saggiani F. et al. // Diabetes Care.-1999.-Vol. 22, N 9.-P. 1536-1542.
6. Bakris G. L, Weir M. R., DeQuattro V., McMahon F. G. // Kidney Int.-1998.-Vol. 54, N 4.-P. 1283-1289.
7. Baliga B. S., Reynolds T., Fink L. M., Fonseca V. A. // Endocr. Pract.-2000.-Vol. 6, N6.-P. 435-441.
8. Bo S., Cavallo-Perin P., Gentile L. et al. // Eur. J. Clin. Invest.-2001.-Vol. 31, N 4.-P. 318-321.
9. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. // N. Engl. J. Med.-2001.-Vol. 345, N 12.-P. 861-869.
10. Bruno R. M., Gross J. L. // J. Diabetes Complications.-2000.-Vol. 14, N 5.-P. 266-271.
11. Burger A. J., D'Elia J. A., Weinrauch L. A. et al. // Int. J. Cardiol.-2002.-Vol. 86, N 2.-P. 281-287.
12. Butler R., Morris A. D., Belch J. J. et al. // Hypertension.-2000.-Vol. 35, N 3.-P. 746-751.
13. Carr M. E. // J. Diabetes Complications.-2001.-Vol. 15, N 1.-P. 44-54.
14. Casiglia E., Zanette G., Mazza A. et al. // Eur. J. Epidemiol.-2000.-Vol. 16, N 7.-P. 677-684.
15. Cheetham C., Collis J., O'Driscoll G. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.-2000.-Vol. 36, N 5.-P. 1461-1466.
16. De Cosmo S., Bacci S., Piras G. P. et al. // Diabetologia.-1997.-Vol. 40, N 10.-P. 1191-1196.
17. Deferrari G., Ravera M., Deferrari L. et al. // J. Am. Soc. Nephrol.-2002.-Vol. 13, Suppl. 3.-P. S224-S229.
18. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study group. // Lancet.-2001.-Vol. 357, N 9260.-P. 905-910.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // N. Engl. J. Med.-1993.-Vol. 329, N 14.-P. 977-986.
20. DiMario U., Pugliese G. // Diabetologia.-2001.-Vol. 44, N 6.-P. 674-692.
21. Donnelly R., Molyneaux L. M., Willey K. A., Yue D. K. // Am. J. Cardiol.-1996.-Vol. 77, N 6.-P. 26B-30B.
22. Eckardt K. U. // Nephrol. Dial. Transplant.-1999.-Vol. 14, N 5.-P. 1317-1323.
23. Elving L. D., Wetzels J. F., van Lier H. J. et al. // Diabetologia.-1994.-Vol. 37, N 6.-P. 604-609.
24. Equiluz-Bruck S., Schnack C., Kopp H. P., Schernthaner G. // Am. J. Hypertens.-1996.-Vol. 9, N 11.-P. 1139-1143.
25. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. // N. Engl. J. Med.-1998.-Vol. 338, N10.-P. 645-652.
26. Fang J., Alderman M. H. // JAMA.-2000.-Vol. 283, N 18.-P. 2404-2410.
27. Feldt-Rasmussen B. // Diabetes Metab.-2000.-Vol. 26, Suppl. 4.-P. 64-66.
28. Fliser D., Kielstein J. T., Haller H., Bode-Boger S. M. // Kidney Int. Suppl.-2003.-Vol. 84.-P. 37-40.
29. Fuller J. H., Stevens L. K., Wang S. L. // Diabetologia.-2001.-Vol. 44, Suppl. 2.-P. S54-S64.
30. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. // N. Engl. J. Med.-2003.-Vol. 348, N 5.-P. 383-393.
31. Gerdts E., Svarstad E., Aanderud S. et al. // Am. J. Hypertens.-1998.-Vol. 11, N 10.-P. 1178-1187.
32. Gerritsen J., Dekker J. M., TenVoorde B. J. et al. // Diabetes Care.-2001.-Vol. 24, N 10.-P. 1793-1798.
33. Gerstein H. C., Mann J. F., Yi Q. et al. // JAMA.-2001.-Vol. 286, N 4.-P. 421-426.
34. Greaves M., Malia R. G., Goodfellow K. et al. // Diabetologia.-1997.-Vol. 40, N6.-P. 698-705.
35. Hanefeld M., Fischer S., Julius U. et al. // Diabetologia.-1996.-Vol. 39, N 12.-P. 1577-1583.
36. Hansen H. P., Gaede P. H., Jensen B. R., Parving H. H. // Diabetes Care.-2000.-Vol. 23, N 12.-P. 1742-1745.
37. Harnett J. D., Kent G. M., Foley R. N., Parfrey P. S. // Am. J. Kidney Dis.-1995.-Vol. 25, N 4, Suppl. 1.-P. S3-S7.
38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. // Lancet.-2000.-Vol. 355, N 9200.-P. 253-259.
39. Holdaas H., Hartmann A., Berg K. J. et al. // J. Intern. Med.-1995.-Vol. 237, N 1.-P. 63-71.
40. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. // Circulation.-2000.-Vol. 101, N13.-P. 1506-1511.
41. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. // Am. J. Kidney Dis.-2001.-Vol. 38, N 6.-P. 1376-1380.
42. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. // Diabetes Care.-2001.-Vol. 24, N 4.-P. 683-689.
43. Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. et al. // Diabetologia.-2001.-Vol. 44, N 9.-P. 1148-1154.
44. Jacobsen P., Andersen S., Rossing K. et al. // Nephrol. Dial. Transplant.-2002.-Vol. 17, N 6.-P. 1019-1024.
45. Jager A., Kostense P. J., Ruhe H. G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-1999.-Vol. 19, N 3.-P. 617-624.
46. Jager A., van Hinsbergh V. W., Kostense P. J. et al. // Diabetes.-2000.-Vol. 49, N 3.-P. 485-491.
47. Jungers P., Choukroun G., Oualim Z. et al. // Nephrol. Dial. Transplant.-2001.-Vol. 16, N 2.-P. 307-312.
48. King A. B. // Diabetes Care.-2000.-Vol. 23, N 4.-P. 557.
49. Klimontov V. V., Bondar I. A., Korolyova E. A. // Diabetologia.-Vol. 45, Suppl. 2.-P. A361.
50. Koshiyama H., Shimono D., Kuwamura N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2001.-Vol. 86, N 7.-P. 3452-3456.
51. Krolewski A. S., Warram J. H., Christlieb A. R. // Kidney Int. Suppl.-1994.-Vol. 45.-P. S125-S131.
52. Krum H. // Drugs.-1999.-Vol. 58, N 2.-P. 203-210.
53. Kshirsagar A. V., Joy M. S., Hogan S. L. et al. // Am. J. Kidney Dis.-2000.-Vol. 35, N 4.-P. 695-707.
54. Kuusisto J., Lempiainen P., Mykkanen L., Laakso M. // Diabetes Care.-2001.-Vol. 24, N 9.-P. 1629-1633.
55. Lacourciere Y., Belanger A., Godin C. et al. // Kidney Int.-2000.-Vol. 58, N 2.-P. 762-769.
56. Lam K. S., Cheng I. K., Janus E. D., Pang R. W. // Diabetologia.-1995.-Vol. 38, N 5.-P. 604-609.
57. Lanfredini M., Fiorina P., Peca M. G. et al. // Metabolism.-1998.-Vol. 47, N 8.-P. 915-921.
58. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. // Stroke.-1998.-Vol. 29, N 3.-P. 635-639.
59. Lindholm L. H., Ibsen H., Dahlof B. et al. // Lancet.-2002.-Vol. 359, N 9311.-P. 1004-1010.
60. LIPID Study Group. // Lancet.-2002.-Vol. 359, N 9315.-P. 1379-1387.
61. Lowel H., Koenig W., Engel S. et al. // Diabetologia.-2000.-Vol. 43, N 2.-P. 218-226.
62. Madkour H., Gadallah M., Riveline B. et al. // Am. J. Cardiol.-1996.-Vol. 77, N 6.-P. 23B-25B.
63. Mather K. J., Verma S., Anderson T. J. // Am. Coll. Cardiol.-2001.-Vol. 37, N 5.-P. 1344-1350.
64. Mattock M. B., Barnes D. J., Viberti G. et al. // Diabetes.-1998.-Vol. 47, N 11.-P. 1786-1792.
65. Mayer O., Filipovsky J., Hromadka M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.-2002.-Vol. 39, N 6.-P. 851-857.
66. Monster T. B., Janssen W. M., de Jong P. E. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.-2002.-Vol. 53, N 1.-P. 31-36.
67. Myrup B., Hansen P. M., Jensen T. et al. // Lancet.-1995.-Vol. 18, N 345.-P. 421-422.
68. Neugebauer S., Tarnow L., Stehouwer C. et al. // Diabetologia.-2002.-Vol. 45, N 9.-P. 1315-1324.
69. Nielsen F. S., Rossing P., Gall M. A. et al. // Diabetes.-1997.-Vol. 46, N 7.-P. 1182-1188.
70. Nielsen F. S., Sato A., Ali S. et al. // Diabetes Care.-1998.-Vol. 21, N 5.-P. 804-809.
71. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al. // Diabetes Care.-2001.-Vol. 24, N 12.-P. 2091-2096.
72. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. // J Hypertens.-2002.-Vol. 20, N 11.-P. 2183-2189.
73. Parving H. H., Gall M. A., Nielsen F. S. // J. Intern. Med. Suppl.-1994.-Vol. 736.-P. 89-94.
74. Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. // N. Engl. J. Med.-2001.-Vol. 345, N 12.-P. 870-878.
75. Pyorala K., Pedersen T. R., Kjekshus J. et al. // Diabetes Care.-1997.-Vol. 20, N 4.-P. 614-620.
76. Rachmani R., Levi Z., Lidar M. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract.-2000.-Vol. 49, N 2-3.-P. 187-194.
77. Rathmann W., Hauner H., Dannehl K., Gries F. A. // Diabete Metab.-1993.-Vol. 19, N 1, Pt 2.-P. 159-166.
78. Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H. H. // BMJ.-1996.-Vol. 313, N 7060.-P. 779-784.
79. Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. et al. // N. Engl. J. Med.-1999.-Vol. 341, N 6.-P. 410-418.
80. Rutter M. K., McComb J. M., Brady S., Marshall S. M. // Am. J. Cardiol.-1999.-Vol. 83, N 1.-P. 27-31.
81. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A. et al. // N. Engl. J. Med.-1996.-Vol. 335, N 14.-P. 1001-1009.
82. Sasaki A., Uehara M., Horiuchi N. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract.-1997.-Vol. 36, N 1.-P. 41-47.
83. Sato A., Tarnow L., Parving H. H. // Diabetes Care.-1998.-Vol. 21, N 9.-P. 1534-1539.
84. Schwenger V., Zeier M., Ritz E. // Nephron.-1999.-Vol. 83, N 3.-P. 202-213.
85. Sica D. A., Schoolwerth A. C. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.-2002.-Vol. 11, N5. -P. 475-482.
86. Smith A. C., Toto R., Bakris G. L. // Kidney Int.-1998.-Vol. 54, N 3.-P. 889-896.
87. Spoelstra-de Man A. M., Brouwer C. B., Stehouwer C. D., Smulders Y. M. // Diabetes Care.-2001.-Vol. 24, N 12.-P. 2097-2101.
88. Sobol A. B., Watala C. // Diabetes Res. Clin. Pract.-2000.-Vol. 50, N 1.-P. 1-16.
89. Stehouwer C. D., Gall M. A., Twisk J. W. et al. // Diabetes.-2002.-Vol. 51, N 4.-P. 1157-1165.
90. Stratton I. M., Adler A. I., Neil N. A. et al. // BMJ.-2000.-Vol. 321, N 7258.-P. 405-412.
91. Suzuki K., Kato K., Hanyu O. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract.-2001.-Vol. 54, N3.-P. 173-180.
92. Tan S. A., Berk L. S., Tan L. G. // Am. J. Cardiol.-1996.-Vol. 77, N 6.-P. 20B-22B.
93. Tatti P., Pahor M., Byington R. P. et al. // Diabetes Care.-1998.-Vol. 21, N 4.-P. 597-603.
94. Thomas M. C., MacIsaac R. J., Tsalamandris C. et al. // Diabetes Care.-2003.-Vol. 26, N 4.-P. 1164-1169.
95. Thompson P. D., Clarkson P., Karas R. H. // JAMA.-2003.-Vol. 289, N 13.-P. 1681-1690.
96. Tonolo G., Ciccarese M., Brizzi P. et al. // Diabetes Care.-1997.-Vol. 20, N 12.-P. 1891-1895.
97. Turner R., Millns H., Neil H. et al. // BMJ.-1998.-Vol. 316, N 7134.-P. 823-828.
98. Ueda H., Ishimura E., Shoji T. et al. // Diabetes Care.-2003.-Vol. 26, N 5.-P. 1530-1534.
99. UK Prospective Diabetes Study Group. // BMJ.-1998.-Vol. 317, N 7160.-P. 703-713.
100. UK Prospective Diabetes Study Group. // Там же.-P. 713-720.
101. UK Prospective Diabetes Study Group. // Lancet.-1998.-Vol. 352, N 9131.-P. 854-865.
102. Valmadrid C. T., Klein R., Moss S. E., Klein B. E. // Arch. Intern. Med.-2000.-Vol. 160, N 8.-P. 1093-1100.
103. Van Etten R. W., de Koning E. J. P., Verhaar M. C. et al. // Diabetologia.-2002.-Vol. 45, N 7.-P. 1004-1010.
104. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. // Diabetes Care.-2003.-Vol. 26, N 3.-P. 855-860.
105. Veglio M., Borra M., Stevens L. K. et al. // Diabetologia.-1999.-Vol. 42, N 1.-P. 68-75.
106. Westphal S., Rading A., Luley C., Dierkes J. // Metabolism.-2003.-Vol. 52, N 3.-P. 261-263.
107. Xue J. L., St Peter W. L., Ebben J. P. et al. // Am. J. Kidney. Dis.-2002.-Vol. 40, N6.-P. 1153-1161.