Гипертрофия левого желудочка у больных сахарным диабетом: факторы риска и подходы к коррекции

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов

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

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. По данным крупного проспективного исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), наличие СД увеличивает вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин в 3 раза. Сочетание СД с артериальной гипертензией (АГ), курением и гиперхолестеринемией в еще большей степени утяжеляет прогноз [70].

Одним из важных предикторов кардиоваскулярных осложнений признана гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). В течение долгого времени ГЛЖ рассматривалась лишь как компенсаторная реакция, возникающая в ответ на перегрузку миокарда при повышении давления и/или объема крови. Однако в дальнейшем стало известно, что степень гипертрофии нередко выходит за рамки «нормы реакции». Наличие ГЛЖ оказалось важным фактором риска ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмий, мозгового инсульта и, как следствие, предиктором сердечно-сосудистой летальности [20]. Поэтому клиницистам чрезвычайно важно знать, какие факторы лежат в основе формирования ГЛЖ при СД и каковы возможности ее терапевтической коррекции.

Факторы риска развития ГЛЖ при СД

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что нарушения углеводного обмена и прежде всего СД являются важными факторами риска структурных изменений ЛЖ.

В исследовании HyperGEN (Hypertension Genetic Epidemiology Network Study) показано, что пациенты с АГ и СД 2 типа имеют более высокую массу миокарда ЛЖ и у них чаще встречается концентрический тип геометрии сердца по сравнению с больными с АГ без диабета. Частота развития ГЛЖ у больных диабетом возрастает по мере увеличения длительности АГ и СД [50].

Взаимосвязь между толерантностью к глюкозе и эхографическими параметрами ЛЖ показана в рамках Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) у 2623 человек, не имеющих сердечной недостаточности и инфаркта миокарда в анамнезе. Установлено, что масса миокарда и толщина стенки ЛЖ находятся в прямой зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена [62].

Развитие ГЛЖ при СД можно объяснить влиянием ряда гемодинамических, метаболических, демографических и наследственных факторов.

Артериальная гипертензия и изменение суточного профиля АД. Одним из ведущих факторов развития ГЛЖ при СД является АГ. Повышение АД сопровождается ростом постнагрузки и увеличением напряжения стенки ЛЖ, что приводит к развитию концентрической ГЛЖ. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, какое именно давление – систолическое, диастолическое или пульсовое – играет при этом ведущую роль. В одних исследованиях прослежена взаимосвязь между величиной систолического АД и развитием ГЛЖ [18, 23, 32]; доказана роль изолированной систолической гипертензии и пульсового АД в ее формировании [52]. В других работах подчеркивается значимость диастолического АД [53], в третьих – признается вклад обоих параметров [46].

Помимо абсолютного повышения АД, развитию ГЛЖ у больных диабетом может способствовать уменьшение степени снижения АД в ночные часы (суточный профиль АД «non-dipper») [61]; большинство исследований выявляет высокую распространенность данного профиля АД среди больных СД, что связывают с поражением автономной нервной системы [55].

Диабетическая нефропатия. Важнейшим фактором риска гипертрофии сердца при СД является поражение почек. Формирование ГЛЖ при диабетической нефропатии (ДН) начинается задолго до развития почечной недостаточности, у части больных – на стадии микроальбуминурии. Установлено, что микроальбуминурия является фактором риска ГЛЖ при СД 1 типа [64], СД 2 типа [51, 61, 72], а также у лиц с АГ, не страдающих диабетом [18, 80]. Частота ГЛЖ у больных СД 1 типа с нефропатией в 2,6 раза выше, чем у пациентов без ДН [65]. На стадии уремии до начала лечения гемодиализом ГЛЖ выявляется у 50% больных СД [27]. Среди пациентов с СД, находящихся на диализной терапии, ГЛЖ имеют более 80% [67].

Развитие гипертрофии сердца при ДН тесно связано с повышением АД, хотя АГ не является единственным фактором. У пациентов с ДН гипертрофия сердца может возникать при нормальном уровне АД [64]. Частота эхографически выявляемой ГЛЖ у пациентов с первичной АГ, по обобщенным данным [40], составляет около 30%, что существенно ниже частоты ГЛЖ у больных СД с нарушенной функцией почек.

В последние годы существенную роль в развитии ГЛЖ при почечной патологии придают анемии [41]. **Анемия** при СД возникает на более ранних стадиях поражения почек, чем при нефропатиях другого генеза. По данным M. Thomas и соавт. [75], 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 экскрецией альбумина с мочой.

Снижение уровня гемоглобина сопровождается компенсаторным увеличением ударного и минутного объема сердца, а также перераспределением крови с мобилизацией ее из депо. Следствием такого гемодинамического ответа является увеличение преднагрузки на миокард и формирование эксцентрической ГЛЖ [21].

Ожирение и инсулинорезистентность. У больных СД 2 типа имеется прямая взаимосвязь между индексом массы тела и массой миокарда ЛЖ [51, 61]. Ожирение сопровождается увеличением объема циркулирующей крови, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, систолического и диастолического АД. Это ведет к повышенному напряжению стенки ЛЖ, его диастолической дисфункции, формированию гипертрофии и дилатации ЛЖ. В дальнейшем при неадекватной компенсации развиваются систолическая дисфункция ЛЖ и застойная сердечная недостаточность [3]. Наибольшее значение для формирования ГЛЖ имеет центральное (абдоминальное) ожирение, ассоциированное со снижением чувствительности к инсулину. В исследовании HyperGEN показано, что СД, центральное ожирение и гиперхолестеринемия являются независимыми факторами риска развития ГЛЖ [17]. У лиц с ожирением масса миокарда прямо зависит от количества висцерального жира и уровня инсулина в крови [79]. Масса миокарда связана с инсулинрезистентностью у тучных [63], у пациентов с АГ [81], у молодых здоровых лиц [14] и у лиц пожилого возраста [71]. Согласно результатам Фремингемского исследования, взаимосвязь структурных параметров ЛЖ с инсулинрезистентностью более выражена у женщин [62]. У больных СД 2 типа базальный уровень инсулина является главным предиктором массы миокарда ЛЖ, причем зависимость массы миокарда от инсулинемии прослеживается как у больных с гипертензией, так и пациентов с нормальным АД [15].

Вероятно, взаимосвязь между снижением чувствительности к инсулину и развитием ГЛЖ реализуется через другие связанные с инсулинрезистентностью факторы риска, такие как ожирение и АГ. Вместе с тем имеются данные, что снижение чувствительности к инсулину является характерной особенностью гипертрофированного миокарда даже при отсутствии избыточного веса, гипертензии и диабета [54].

Определенную роль в развитии ГЛЖ при ожирении и инсулинрезистентности может играть лептин – гормон жировой ткани, ингибирующий потребление пищи и повышающий термогенез путем стимуляции симпатической активности в бурой жировой ткани, почках и надпочечниках. При ожирении и снижении чувствительности к инсулину часто наблюдается повышение уровня лептина в крови. Согласно одной из концепций, при этом развивается частичная лептинорезистентность, в результате чего гормон лишается возможности ингибировать аппетит и снижать массу тела, однако сохраняет способность к симпатической активации. Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать связанную с лептином симпатическую гиперактивность как важный механизм в развитии АГ у тучных людей [57]. Показана прямая и независимая взаимосвязь между концентрацией лептина и толщиной стенок ЛЖ у пациентов с АГ и инсулинрезистентностью [53], однако в другом исследовании такая взаимосвязь не обнаружена [47]. Вопрос о роли лептина в формировании ГЛЖ при СД остается открытым.

Уменьшение податливости артерий. В последние годы все больше внимания обращают на роль изменений упругоэластических свойств артерий в развитии ГЛЖ. Важнейшей характеристикой артериальной стенки является ее податливость (отношение изменения объема артерии к изменению давления в ней при прохождении пульсовой волны). Снижение податливости артерий оказалось характерным для больных СД 1 типа [7, 60] и СД 2 типа [10, 34], а также для лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [34]. Снижение эластичности (податливости) артерий развивается по мере старения, однако при диабете этот процесс происходит гораздо быстрее [10] и может наблюдаться у молодых людей [7]. Важнейшую роль в его развитии играет накопление в сосудистой стенке поздних продуктов гликации, в том числе модифицированного коллагена [5]. Значение сниженной податливости артерий в ремоделировании ЛЖ доказано в ряде исследований [59]; снижение артериальной податливости сопровождается возрастанием систолического и пульсового АД, что ведет к увеличению постнагрузки и систолического напряжения ЛЖ и тем самым способствует формированию ГЛЖ.

Демографические и генетические факторы. В течение последнего десятилетия активно изучается роль демографических факторов (пол, возраст, курение, избыточное потребление поваренной соли и алкоголя) в развитии ГЛЖ. Показано, что гипертрофия сердца чаще развивается у мужчин [4, 52], представителей черной расы [4, 17, 23], курящих [4, 18, 46]. Важнейшим предиктором ГЛЖ является возраст [17, 32, 52]. Обнаружена прямая взаимосвязь между приемом алкоголя и массой миокарда ЛЖ [4]. Избыточное употребление поваренной соли также способствует формированию ГЛЖ [36].

Не меньший интерес представляет вклад генетических факторов. Различия в массе миокарда у монозиготных близнецов выражены в гораздо меньшей степени, чем у дизиготных [32]; по-видимому, наследование ГЛЖ носит полигенный характер [29]. В настоящее время изучается взаимосвязь развития ГЛЖ с изменением экспрессии нескольких групп генов, в том числе: 1) генов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других нейрогормонов, вовлеченных в ремоделирование ЛЖ; 2) генов ключевых симпатических и парасимпатических рецепторов; 3) генов, модифицирующих внутриклеточный ионный гомеостаз; 4) генов, изменяющих энергетический метаболизм; 5) генов, модифицирующих сократительные единицы миокарда. Ассоциированными с ГЛЖ оказались гены ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, ангиотензинового рецептора 1 типа, альдостеронсинтазы, эндотелиальной NO-синтазы, β_2-адренорецептора, гены рецепторов натрийуретических пептидов, ген β_3-подгруппы G-протеина, ген пероксисомального, активирующего пролиферацию рецептора типа α и др. [1].

Морфофункциональные изменения в гипертрофированном миокарде

Развитие ГЛЖ рассматривается как проявление структурной адаптации сердечной мышцы к длительной гемодинамической перегрузке. Морфологическую основу развития ГЛЖ составляет

гипертрофия кардиомиоцитов. При ГЛЖ, возникающей под действием АГ и других факторов, наблюдается активация фибробластов и усиление синтеза коллагена. Его избыточная аккумуляция вокруг сосудов и в интерстиции (миокардиальный фиброз) приводит к нарушению эластических свойств миокарда, повышению его жесткости и снижению диастолической растяжимости [12, 21]. Прогрессирование изменений в миокарде при ГЛЖ связано с уменьшением количества кардиомиоцитов вследствие усиления их апоптоза. Компенсация перегрузки за счет гипертрофии становится неэффективной, развивается систолическая дисфункция ЛЖ [28, 37].

Большую роль в развитии этих изменений играют нейрогуморальные факторы, оказывающие регулирующее воздействие на миокард и сосудистую стенку. Наиболее изучено значение системы «ренин-ангиотензин-альдостерон». У лиц с эссенциальной АГ имеется прямая взаимосвязь между активностью ренина в плазме, уровнем альдостерона и формированием ГЛЖ [47]. Это объясняется тем, что ангиотензин II оказывает прямое стимулирующее действие на развитие гипертрофии кардиомиоцитов [37]; ангиотензин II и альдостерон ускоряют развитие миокардиального фиброза [82]. Другими стимуляторами гипертрофии кардиомиоцитов являются эндотелин-1, интерлейкины, инсулиноподобный фактор роста-1, симпатические медиаторы [24, 37]. В последние годы обсуждается также роль оксида азота; гиперпродукция NO индуцибельной NO-синтазой может вести к усилению апоптоза кардиомиоцитов и снижению сократительной способности миокарда [41]. В числе других потенциальных индукторов апоптоза рассматриваются ангиотензин II и норадреналин, окислительный стресс, гипоксия, цитокины и механическое растяжение ЛЖ [28].

Конечным итогом структурных изменений в гипертрофированном миокарде становится нарушение его диастолической и систолической функции и развитие застойной сердечной недостаточности. Важным последствием ГЛЖ является ухудшение коронарного кровоснабжения. Развитие гипертрофии миокарда сопровождается изменением его электрических свойств, что создает благоприятные условия для развития аритмий по механизму триггерной активности и механизму re-entry (повторного входа возбуждения). Другими аритмогенными факторами являются ишемия, механическое перенапряжение стенки ЛЖ, нейрогормональная активация и электролитные нарушения в гипертрофированном миокарде. Указанные патофизиологические последствия ГЛЖ определяют ее клиническую значимость как самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска [16].

Диагностика ГЛЖ

Первым неинвазивным методом диагностики ГЛЖ стала электрокардиография (ЭКГ). Для диагностики ГЛЖ был предложен ряд ЭКГ-критериев (признаки Соколова-Лайона, Корнельский критерий и др.). В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике ГЛЖ является эхокардиоскопия в М-режиме. Чувствительность этого метода в выявлении ГЛЖ в несколько раз выше, чем чувствительность ЭКГ [43].

Эхокардиография позволяет оценить толщину стенок сердца и объем его полостей, в частности, конечный систолический и конечный диастолический объем ЛЖ. На основании этих показателей определяют ряд расчетных величин, важнейшими из которых являются индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; отношение массы миокарда к площади поверхности тела) и относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС) рассчитывается по формуле: [толщина задней стенки ЛЖ + толщина межжелудочковой перегородки]/конечный диастолический объем ЛЖ. Обычно за норму принимают ИММЛЖ менее 134 г/м^2 у мужчин и менее 110 г/м^2 у женщин [2], однако некоторые исследователи считают нормальным ИММЛЖ менее 120 г/м^2 у мужчин и 100 г/м^2 у женщин [30], либо ИММЛЖ менее 125 г/м^2 у женщин и у мужчин [77]. Общепринятая норма ОТС менее 0,45.

С помощью показателей ИММЛЖ и ОТС определяется тип геометрии сердца. В настоящее время принято различать нормальную геометрию ЛЖ, концентрическое ремоделирование, концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ. При концентрическом варианте геометрии увеличивается толщина стенки сердца, в результате чего возрастает показатель ОТС. При эксцентрическом варианте параллельно с увеличением толщины стенки увеличивается полость ЛЖ, при этом ОТС существенно не меняется.

Таким образом, признаком нормальной геометрии ЛЖ считается ОТС<0,45 при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностируется при ОТС >0,45 и нормальном ИММЛЖ, концентрическая ГЛЖ – при ОТС≥0,45 и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ – при ОТС<0,45 и увеличенном ИММЛЖ. Различия в типах ремоделирования сердца отражают действие различных патологических факторов на миокард. Концентрическая ГЛЖ возникает в ответ на перегрузку миокарда давлением, а эксцентрическая ГЛЖ – в ответ на перегрузку объемом [20].

Сравнительно новыми методами диагностики ГЛЖ являются трехмерная эхокардиография и магнитно-резонансная томография. Эти методы характеризуются высокой чувствительностью в распознавании ГЛЖ, однако их применение ограничивает высокая стоимость, увеличение времени на проведение исследования и клаустрофобия (в случае магнитно-резонансной томографии) [19].

Прогностическая значимость ГЛЖ

Неблагоприятное прогностическое значение ГЛЖ не вызывает сомнений. Увеличение толщины стенок и объема полости ЛЖ в условиях повышенной прессорной и/или объемной нагрузки, которое изначально имеет компенсаторное значение, при прогрессировании структурных изменений в миокарде становится независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности. В частности, данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является мощным и независимым от других факторов риска предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти от сердечно-сосудистых причин. Согласно результатам исследования, увеличение массы миокарда ЛЖ повышает риск кардиоваскулярной смерти в 1,7 раза у мужчин и в 2,1 раза у женщин [42]. У пациентов с ГЛЖ чаще развиваются инфаркт миокарда [43], сердечная недостаточность [44], а также желудочковые аритмии, частота развития которых находится в прямой зависимо-

сти от массы миокарда [6]. У больных с ГЛЖ более высок риск внезапной смерти [31], инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения [8].

Представленные данные подчеркивают важность раннего выявления ГЛЖ у больных СД и необходимость контроля факторов, способствующих ее развитию.

Профилактика и коррекция ГЛЖ при СД предполагают воздействие на несколько факторов риска. Важнейшим условием является жесткий контроль АД. Почти все антигипертензивные средства в той или иной мере вызывают регресс ГЛЖ; исключение представляют периферические вазодилататоры (гидралазин и др.), которые могут оказывать прямо противоположное действие [56]. Диуретики, несмотря на их выраженный антигипертензивный эффект, далеко не всегда уменьшают массу миокарда [58]. По-видимому, это связано со стимуляцией симпатико-адреналовой системы и повышением уровня ренина и ангиотензина II при их применении. Установлено благоприятное влияние на ГЛЖ у больных СД ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция и тиазидоподобных диуретиков (индапамид).

Ингибиторы АПФ эффективны в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности при СД [33]. Способность ингибиторов АПФ уменьшать ГЛЖ считается доказанной [38]. Кардиопротективный эффект этих препаратов связан не только со снижением АД, поскольку выраженность ГЛЖ на фоне их приема уменьшается и у больных СД с нормальным АД [48]. Очевидно, уменьшение гипертрофии миокарда связано со снижением образования ангиотензина II, играющего важную роль в ремоделировании сердца. Помимо снижения массы миокарда, ингибиторы АПФ способны тормозить развитие миокардиального фиброза и улучшать диастолическую функцию сердца при ГЛЖ [9]. Другой механизм их кардиопротективного действия состоит в улучшении податливости артериальной стенки [69].

Альтернативой ингибиторам АПФ являются ***антагонисты рецепторов ангиотензина II***. LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) стало наиболее крупным исследованием, в котором доказана способность антагониста ангиотензина II лозартана вызывать регресс ГЛЖ. Результаты LIFE показали, что лозартан более эффективно уменьшает ГЛЖ и снижает смертность у больных СД, чем β-блокатор атенолол [45, 49]. В исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) дана сравнительная оценка влияния на ГЛЖ антагониста ангиотензина II кандесартана и ингибитора АПФ эналаприла у больных АГ. Кандесартан и эналаприл приблизительно в равной степени снижают ИММЛЖ (на 10,9 и 8,4% соответственно). Доля пациентов, у которых была достигнута нормализация ИММЛЖ, оказалась несколько выше среди лечившихся кандесартаном (36,3 и 28,6%, $p<0,05$) [13].

Антагонисты кальция также вызывают регресс ГЛЖ на фоне АГ. Проведенный мета-анализ 80 исследований, включавших в общей сложности 4113 пациентов, подтвердил, что антагонисты кальция столь эффективно снижают массу миокарда ЛЖ (11%), как и антагонисты рецепторов ангиотензина II (13%) и ингибиторы АПФ (10%) и заметно превосходят в этом отношении β-блокаторы (6,5%) [38]. Доказана эффективность антагонистов кальция в коррекции ГЛЖ у больных СД 2 типа с гипертензией [68]; эти препараты проигрывают ингибиторам АПФ по влиянию на риск осложнений [25, 74].

Из препаратов класса диуретиков заслуживает внимания ***индапамид***. От других представителей данного класса его отличает отсутствие стимулирующего влияния на симпатико-адреналовую и ренин-ангиотензиновую системы. Это единственный диуретик, уменьшающий размер сердца за счет снижения толщины стенки ЛЖ, а не только за счет уменьшения его полости [11]. Доказательства кардиопротективного эффекта индапамида получены в мультицентровом исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril), показавшем, что терапия индапамидом МВ в дозе 1,5 мг/сут эффективно уменьшает выраженность ГЛЖ у больных АГ [30]. Способность индапамида уменьшать ГЛЖ показана и у больных СД [73].

Не менее важным моментом в профилактике и коррекции ГЛЖ при СД является ***коррекция анемии***. Препаратом выбора для лечения анемии на фоне ДН является рекомбинантный эритропоэтин. Лечение эритропоэтином у пациентов с почечной недостаточностью не только улучшает показатели красной крови, но и способствует уменьшению ГЛЖ [22].

Важная роль инсулинрезистентности в развитии ГЛЖ при СД 2 типа позволяет предположить, что ***улучшение чувствительности к инсулину*** способно оказать благоприятный эффект на эволюцию ГЛЖ. Имеются данные, что 6-месячная терапия троглитазоном приводит к снижению ИММЛЖ у больных СД типа 2 с нормальным АД [35]. Способность других тиазолидиндионов вызывать регресс ГЛЖ нуждается в уточнении.

Помимо медикаментозной терапии, определенное значение в редукции ГЛЖ имеет ***модификация образа жизни***. Снижение веса у тучных лиц с АГ сопровождается уменьшением выраженности ГЛЖ [66]. Ограничение употребления поваренной соли также имеет важное значение в коррекции гипертрофии сердца [26]. Эпидемиологические данные о связи ГЛЖ с курением и приемом алкоголя позволяют предположить, что прекращение курения и злоупотребления алкоголем могут способствовать регрессу ГЛЖ.

Поскольку ГЛЖ имеет большую значимость как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, предполагают, что коррекция ГЛЖ может снизить частоту их развития и тем самым улучшить выживаемость. Полученные к настоящему времени данные подтверждают эту точку зрения. Регресс ГЛЖ у больных АГ имеет благоприятное прогностическое значение и связан со значительным (более чем на 50%) уменьшением риска осложнений [39] и смертности от сердечно-сосудистых причин [76]. Недавний мета-анализ четырех проспективных исследований, включавших 1064 больных АГ, подтвердил, что пациенты, у которых наблюдается обратное развитие ГЛЖ в ходе лечения, имеют лучший прогноз в развитии сердечно-сосудистых поражений по сравнению с больными, у которых масса миокарда повышается или остается стабильной (отношение шансов 0,41, $p=0,007$) [78].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать ГЛЖ как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. СД относится к числу заболеваний, при которых создаются благоприятные условия для развития ГЛЖ. Основными патогенетическими факторами ГЛЖ при СД являют-

ся: АГ, автономная нейропатия и изменение суточного профиля АД, нефропатия, анемия, ожирение и резистентность к инсулину, снижение податливости артерий. Воздействие на указанные механизмы составляет основу профилактики и коррекции ГЛЖ при СД. Раннее выявление и коррекцию гипертрофии сердца следует рассматривать как составную часть мероприятий, направленных на улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД.

Литература

1. Бражник В.А., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А.// Кардиология.– 2003.– Т.43, № 1.– С.78-88.
2. Abergel E., Tase M., Bohlender J.et al.// Am.J.Cardiol.– 1995.– Vol.75, N 7.– P.498-502.
3. Alpert M.A.// Am.J.Med.Sci.– 2001.– Vol.321, N 4.– P.225-236.
4. Antikainen R., Grodzicki T., Palmer A.J.et al.// J.Hum.Hypertens.– 2003.– Vol.17, N 3.– P.159-164.
5. Aronson D.// J.Hypertens.– 2003.– Vol.21, N 1.– P.3-12.
6. Bayes-Genis A., Guindo J., Vinolas X.et al.// Am.J.Cardiol.– 1995.– Vol.76, N 13.– P.54D-59D.
7. Berry K.L., Skyrme-Jones R.A., Cameron J.D.et al.// Am.J.Physiol.– 1999.– Vol.276, N 6, Pt 2.– P.H1839-H1845.
8. Bikkina M., Levy D., Evans J.C.et al.// JAMA.– 1994.– Vol.272, N 1.– P.33-36.
9. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H.// Circulation.– 2000.– Vol.102, N 12.– P.1388-1393.
10. Cameron J.D., Bulpitt C.J., Pinto E.S., Rajkumar C.// Diabetes Care.– 2003.– Vol.26, N 7.– P.2133-2138.
11. Carey P.A., Sheridan D.J., de Cordoue A., Guez D.// Am.J.Cardiol.– 1996.– Vol.77, N 6.– P.17b-19b.
12. Conrad C.H., Brooks W.W., Hayes J.A.et al.// Circulation.– 1995.– Vol.91, N 1.– P.161-170.
13. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L.et al.// J.Hypertens.– 2002.– Vol.20, N 11.– P.2293-2300.
14. Davis C.L., Kapuku G., Snieder H.et al.// Am.J.Med.Sci.– 2002.– Vol.324, N 2.– P.72-75.
15. de Kreutzenberg S.V., Avogaro A., Tiengo A., Del Prato S.// J.Endocrinol.Invest.– 2000.– Vol.23, N 3.– P.139-144.
16. de Leeuw P.W., Kroon A.A.// J.Cardiovasc.Pharmacol.– 1998.– Vol.32, Suppl.1.– P.S9-S15.
17. de Simone G., Palmieri V., Bella J.N.et al.// J.Hypertens.– 2002.– Vol.20, N 2.– P.323-331.
18. Dell'omo G., Giorgi D., Di Bello V.et al.// J.Intern.Med.– 2003.– Vol.254, N 1.– P.76-84.
19. Devereux R.B., Pini R., Aurigemma G.P., Roman M.J.// J.Hypertens.– 1997.– Vol.15, N 8.– P.801-809.
20. Devereux R.B., Roman M.J.// Hypertens.Res.– 1999.– Vol.22, N 1.– P.1-9.
21. Diez J., Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R.// Curr.Opin.Cardiol.– 2001.– Vol.16, N 6.– P.328-335.
22. Eckardt K.U.// Nephrol.Dial.Transplant.– 1999.– Vol.14, N 5.– P.1317-1323.
23. El-Gharbawy A.H., Kotchen J.M., Grim C.E.et al.// Hypertension.– 2001.– Vol.38, N 4.– P.761-766.
24. Esler M.// Am.J.Hypertens.– 2000.– Vol.13, N 6, Pt 2.– P.99S-105S.
25. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R.et al.// N.Engl.J.Med.– 1998.– Vol.338, N 10.– P.645-652.
26. Feldstein C.A.// J.Hum.Hypertens.– 2002.– Vol.16, Suppl.1.– P.S48-S51.
27. Foley R.N., Culleton B.F., Parfrey P.S.et al.// Diabetologia.– 1997.– Vol.40, N 11.– P.1307-1312.
28. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A.et al.// Hypertension.– 2001.– Vol.38, N 6.– P.1406-1412.
29. Garner C., Lecomte E., Visvikis S.et al.// Hypertension.– 2000.– Vol.36, N 5.– P.740-746.
30. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F.et al.// J.Hypertens.– 2000.– Vol.18, N 10.– P.1465-1475.
31. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D.// J.Am.Coll.Cardiol.– 1998.– Vol.32, N 5.– P.1454-1459.
32. Harshfield G.A., Grim C.E., Hwang C.et al.// Am.J.Hypertens.– 1990.– Vol.3, N 7.– P.538-543.
33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.// Lancet.– 2000.– Vol.355, N 9200.– P.253-259.
34. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M.// Circulation.– 2003.– Vol.107, N 16.– P.2089-2095.
35. Hirayama H., Sugano M., Abe N.et al.// Int.J.Cardiol.– 2001.– Vol.77, N 1.– P.75-79.
36. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J.// Curr.Hypertens.Rep.– 2002.– Vol.4, N 1.– P.13-17.
37. Hunter J.J., Chien K.R.// New.Engl.J.Med.– 1999.– Vol.341, N 17.– P.1276-1283.
38. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P.et al.// Am.J.Med.– 2003.– Vol.115, N 1.– P.41-46.
39. Koren M.J., Ulin R.J., Koren A.T.et al.// Am.J.Hypertens.– 2002.– Vol.15, N 12.– P.1021-1028.
40. Korner P.I., Jennings G.L.// J.Hypertens.– 1998.– Vol.16, N 6.– P.715-723.
41. Levin A.// Kidney Int.Suppl.– 2002.– N 80.– P.35-38.
42. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D.et al.// N.Engl.J.Med.– 1990.– Vol.322, N 22, – P.1561-1566.
43. Levy D.// J.Cardiovasc.Pharmacol.– 1991.– Vol.17, Suppl.2.– P.S1-S6.
44. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S.et al.// JAMA.– 1996.– Vol.275, N 20.– P.1557-1562.
45. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B.et al.// Lancet.– 2002.– Vol.359, N 9311.– P.1004-1010.
46. Majahalme S., Turjanmaa V., Weder A.et al.// Am.J.Hypertens.– 1996.– Vol.9, N 11.– P.1110-1118.
47. Malmqvist K., Ohman K.P., Lind L.et al.// J.Intern.Med.– 2002.– Vol.252, N 5.– P.430-439.
48. Nielsen F.S., Sato A., Ali S.et al.// Diabetes Care.– 1998.– Vol.21, N 5.– P.804-809.
49. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S.et al.// Circulation.– 2003.– Vol.108, N 6.– P.684-690.
50. Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K.et al.// Circulation.– 2001.– Vol.103, N 1.– P.102-107.
51. Palmieri V., Tracy R.P., Roman M.J.et al.// Diabetes Care.– 2003.– Vol.26, N 10.– P.2764-2769.
52. Papademetriou V., Devereux R.B., Narayan P.// Am.J.Hypertens.– 2001.– Vol.14, N 8, Pt 1.– P.768-774.
53. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Galderisi M.Et al.// Am.J.Hypertens.– 2001.– Vol.14, N 2.– P.114-120
54. Paternostro G., Pagano D., Gnecchi-Ruscone T.et al.// Cardiovasc Res.– 1999.– Vol.42, N 1.– P.246-253.
55. Pecis M., Azevedo M J., Moraes R.S.et al.// Diabetes Care.– 2000.– Vol.23, N 7.– P.989-993.
56. Pogatsa-Murray G., Varga L., Varga A.et al.// J.Hum.Hypertens.– 1997.– Vol.11, N 3.– P.149-156.
57. Rahmouni K., Haynes W.G., Mark A.L.// Curr.Hypertens.Rep.– 2002.– Vol.4, N 2.– P.119-125.
58. Roman M.J., Alderman M.H., Pickering T.G.et al.// Am.J.Hypertens.– 1998.– Vol.11, N 4, Pt 1.– P.387-396.
59. Roman M.J., Ganau A., Saba P.S.et al.// Hypertension.– 2000.– Vol.36, N 4.– P.489-494.
60. Romney J.S., Lewanczuk R.Z.// Diabetes Care.– 2001.– Vol.24, N 12.– P.2102-2106.
61. Rutter M.K., McComb J.M, Forster J.et al.// Diabet.Med.– 2000.– Vol.17, N 4.– P.321-325.
62. Rutter M.K., Parise H., Benjamin E.J.et al.// Circulation.– 2003.– Vol.107, N 3.– P.448-454.
63. Sasson Z., Rasooly Y., Bhesania T.et al.// Circulation.– 1993.– Vol.88, N 4, Pt 1.– P.1431-1436.
64. Sato A., Tarnow L., Parving H.H.// Diabetes Care.– 1998.– Vol.21, N 9.– P.1534-1539.
65. Sato A., Tarnow L., Parving H.H.// Diabetologia.– 1999.– Vol.42, N 1.– P.76-80.
66. Schillaci G., Pasqualini L., Vaudo G.et al.// Am.J.Hypertens.– 2003.– Vol.16, N 8.– P.634-639.
67. Schleiffer T., Holken H., Brass H.// J.Diabetes Complications.– 1998.– Vol.12, N 2.– P.103-109.
68. Scognamiglio R., Nosadini R., Marin M.et al.// Diabetes Care.– 1997.– Vol.20, N 8.– P.1290-1292.
69. Shimamoto H., Shimamoto Y.// Hypertension.– 1996.– Vol.28, N 3.– P.457-463.
70. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D.et al.// Diabetes Care.– 1993.– Vol.16, N 2.– P.434-444.
71. Sundstrom J., Lind L., Nystrom N.et al.// Circulation.– 2000.– Vol.101, N 22.– P.2595-2600.
72. Suzuki K., Kato K., Hanyu O.et al.// Diabetes Res.Clin.Pract.– 2001.– Vol.54, N 3.– P.173-180.
73. Tan S.A., Berk L.S., Tan L.G.// Am.J.Cardiol.– 1996.– Vol.77, N 6.– P.20B-22B.
74. Tatti P., Pahor M., Byington R.P.et al.// Diabetes Care.– 1998.– Vol.21, N 4.– P.597-603.
75. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C.et al.// Diabetes Care.– 2003.– Vol.26, N.4.– P.1164-1169.
76. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C.et al.// Circulation.– 1998.– Vol.97, N 1.– P.48-54.
77. Verdecchia P., Carini G., Circo A.et al.// J.Am.Coll.Cardiol.– 2001.– Vol.38, N 7.– P.1829-1835.
78. Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C.et al.// Am.J.Hypertens.– 2003.– Vol.16, N 11, Pt 1.– P.895-899.
79. Vetta F., Cicconetti P., Ronzoni S.et al.// Eur.Heart J.– 1998.– Vol.19, N 2.– P.326-331.
80. Wachtell K., Palmieri V., Olsen M.H.et al.// Am.Heart J.– 2002.– Vol.143, N 2.– P.319-326.
81. Watanabe K., Sekiya M., Tsuruoka T.et al.// J.Hypertens.– 1999.– Vol.17, N 8.– P.1153-1160.
82. Weber K.T., Brilla C.G.// Circulation.– 1991.– Vol.83, N 6.– P.1849-1865.