

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Шарунов Р.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем кардиологии, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13]. Распространенность АГ среди взрослого населения России составляет у мужчин 39,3 %, у женщин – 41,1 %. Повышение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [7].

В последние годы среди населения России распространенность АГ продолжала увеличиваться, достигнув уровня 40 – 45 % в общей популяции. В редких случаях АГ является единственным заболеванием, но чаще встречаются случаи сочетания её с рядом других патологий. Но если у ряда других больных такое сочетание носит случайный характер, вызванное простым совпадением, то в других случаях имеется общность патогенетических процессов, взаимозависимость возникающих изменений, влияющих на прогноз больных, тактику ведения и эффективность проводимой терапии. Среди таких сочетаний наибольшее значение имеет наличие АГ при сахарном диабете (СД) [12]. АГ является одним из самых значимых факторов риска в развитии и прогрессировании диабетических микро- и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [9]. По существующим оценкам, в ближайшие 10–20 лет заболеваемость СД в России возрастет как минимум в два раза. У большинства больных СД выявляется повышенный уровень АД, что является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. АГ, а также типичные для этого заболевания гемодинамические и метаболические нарушения играют печальную роль в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений СД. Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) – взаимоотягощающие заболевания, ускоряющие поражение таких органов-мишеней, как сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки, магистральные сосуды [3]. АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, присущими СД, ускоряет развитие ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной и почечной недостаточности, мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов, создает у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти.

По данным Фремингемского исследования, тяжелые сердечно-сосудистые осложнения при сочетании АГ и СД наблюдаются в 5 раз чаще, показатель смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 2,5–7,2 раза выше, а при появлении клинических симптомов нефропатии – в 37 раз выше, чем в сопоставимых возрастных группах общей популяции [1]. В системе стратификации сердечно-сосудистого риска наличие сахарного диабета у больных АГ позволяет отнести их к группе очень высокого риска [2].

У лиц, страдающих СД, повышенные значения АД наблюдаются в 2 раза чаще по сравнению с больными с другими диагнозами [24]. По данным разных авторов, частота выявления АГ среди больных СД составляет от 16,5 до 75 % [19].

В странах Европы частота выявления АГ составляет 10–30 % при СД типа 1, 30–60 % – при СД типа 2 и 20–40 % – у лиц с НТГ. В России, по данным Национального государственного регистра СД, частота выявления АГ при СД типа 2 составляет около 80–90 % [14].

Артериальная гипертензия при сахарном диабете

Эпидемиология

У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30 % у больных СД типа 1, 60–80 % – при СД типа 2 и 20–40 % – у лиц с НТГ [25]. У больных СД типа 1 появление АГ, как правило, свидетельствует о развитии почечной недостаточности (ПН) и ее частота увеличивается по мере нарастания тяжести поражения почек. По данным Эндокринологического научного центра РАМН, при длительности СД в среднем 10 лет частота АГ при СД типа 1 составляет 10 % у лиц без патологии почек – нормоальбуминурия (НАУ), 20 % – у больных на стадии микроальбуминурии (МАУ), 50–70 % – на стадии протенурии (ПУ) и 70–100 % – на стадии ХПН [4].

Более высокая распространенность АГ даже в начальной стадии нефропатии указывает на то, что при СД типа 2 АГ нередко предшествует нарушению углеводного обмена и у 50 % больных обнаруживается уже в дебюте диабета. Это связано с тем, что в основе развития АГ и СД типа 2 лежит общий метаболический дефект – инсулинорезистентность (ИР), которая клинически может дебютировать именно повышением уровня АД, лишь позже приводя к нарушению углеводного обмена.

Впервые предположение о едином происхождении СД (или НТГ), АГ и дислипидемии, объединен-

ных сниженной чувствительностью периферических тканей к инсулину, было высказано G.M. Reaven в 1988 г. [23]. Совокупность перечисленных патологических изменений получила название метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности. Позже гипотеза о взаимосвязанном происхождении СД и АГ была подтверждена во многих исследованиях, наиболее крупным из которых является ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities). Это исследование было проведено в США и включало 12 550 лиц в возрасте от 45 до 64 лет без СД. Через 6 лет оценивали частоту развития новых случаев СД типа 2 [21]. Оказалось, что у лиц с АГ (по критерию АД >140/90 мм рт.ст.) частота СД типа 2 de novo была в 2,43 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. Проведенные исследования подтверждают тесную взаимосвязь развития СД типа 2 и АГ.

По данным Национального государственного регистра СД, в среднем частота АГ при СД типа 2 в России составляет около 80 %, однако фактическая распространенность АГ (регистрируемая при ее активном выявлении) приближается к 90 % [5].

Этиология и патогенез

Наиболее частые причины развития АГ при сахарном диабете типа 1:

1. Диабетическая нефропатия – 80 %.
2. Эссенциальная гипертензия (систолическая и диастолическая) – 10 %.
3. Изолированная систолическая гипертензия – 5 – 10 %.
4. Другая эндокринная патология – 1 – 3 %.

Основные причины развития АГ при СД типа 2:

1. Гипертоническая болезнь – 30 – 35 %.
2. Изолированная систолическая гипертензия – 40 – 45 %.
3. Диабетическая нефропатия – 15 – 20 %.
4. Реноваскулярная гипертензия и ишемическая болезнь почек – 5 -10 %.
5. Другая эндокринная патология – 1 – 3 %.

То есть, основной причиной развития АГ при СД типа 1 можно считать диабетическое поражение почек, при СД типа 2 – гипертоническую болезнь и изолированную систолическую гипертензию [15].

АГ при СД может быть также индуцирована злоупотреблением алкоголя или приемом некоторых лекарственных препаратов, повышающих АД, в т.ч. глюкокортикоидов, контрацептивов.

Патогенез АГ при СД типа 2

Синдром инсулинорезистентности (ИР). АГ при СД типа 2 является составляющей синдрома ИР (или метаболического синдрома), описанного в 1988 г. G. M. Reaven [8]. Термин “метаболический синдром” в настоящее время объединяет СД типа 2 (или НТГ), АГ, дислипидемию (в основном – гипертриглицеридемию), абдоминальное ожирение, гиперурикемию,

МАУ и повышенное содержание в крови прокоагулянтов (фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1). Все перечисленные состояния могут быть следствием сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину, т. е. ИР [11]. Последняя встречается и при других патологических или физиологических состояниях, не входящих в понятие метаболический синдром: поликистоз яичников, ХПН, инфекции, терапия глюкокортикоидами, беременность, старение.

Распространенность ИР изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии [16], включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет. При анализе ИР методом НОМА было выявлено, что она встречается при таких синдромах и заболеваниях, как при эссенциальной АГ (АД $\geq 160/95$ мм рт. ст.) – у 58 %; при гиперурикемии (содержание мочевой кислоты в сыворотке крови > 416 мкмоль/л у мужчин и > 387 мкмоль/л у женщин) – у – 63 %; при гипертриглицеридемией (ТГ > 2,85 ммоль/л) – 84 %; у 88 % лиц с низким уровнем ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 у женщин); у 66 % лиц с НТГ; у 84 % лиц с СД типа 2 (при его диагностике по критериям: гликемия натощак > 7,8 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л); у 10 % лиц без метаболических нарушений.

При сочетании СД типа 2 (или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и АГ, т. е. с основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95 %. Это свидетельствует о том, что, действительно, ведущим механизмом развития метаболического синдрома является ИР [6].

Роль ИР в развитии СД типа 2. ИР периферических тканей лежит в основе развития СД типа 2. ИР периферических тканей предшествует развитию СД типа 2 и может выявляться у ближайших родственников больных СД типа 2, не имеющих нарушений углеводного обмена. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Гиперинсулинемия приравнивается к маркерам ИР и считается предвестником СД типа 2. Впоследствии при нарастании степени ИР -клетками перестают справляться с увеличившейся нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулинсекреторной способности и клинической манифестации СД.

В первую очередь страдает 1-я фаза секреции инсулина (быстрая) в ответ на пищевую нагрузку, 2-я фаза (фаза базальной секреции инсулина) также начинает снижаться. Развившаяся гипергликемия еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет инсулинсекреторную функцию β -клеток. Этот механизм получил название *глюкозотоксичность* [18].

В современных условиях в странах с высоким уровнем жизни, характеризующимся гиподинамией и высококалорийным питанием, сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают “работать” на накоплении энергии, что ведет к абдоминальному ожирению, дислипидемии, АГ и, наконец, СД типа 2.

Роль ИР в развитии АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции Na и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca, инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосуда.

Стимуляция симпатической нервной системы (СНС). Способность инсулина активировать СНС установлена в 1980 годах, когда в исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что длительная инфузия инсулина вызывает дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в 1,5–2 раза [26]. У больных СД типа 2 инфузия инсулина в течение 45 мин (в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа) повышала концентрацию норадреналина в артериальной крови на 64 %. Максимальная стимуляция СНС наблюдается у лиц с ИР, гиперинсулинемией и ожирением, у которых дополнительная инфузия инсулина уже не приводит к еще большей активации СНС. В исследовании К.Д. Ward [29] продемонстрирована прямая зависимость между концентрацией инсулина в крови, уровнем АД и экскрецией норадреналина с мочой, что лишним раз подтверждает несомненную патогенетическую взаимосвязь между активностью СНС, гиперинсулинемией и АГ.

Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС [10]. G.M. Reaven – основоположник синдрома ИР – предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенной метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Не исключается также и опосредованная активация СНС включением барорецепторного ответа на вазодилатацию и гипотензию, вызванную инсулином.

Стимуляция СНС при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением ОПСС, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает ЧСС.

Повышение реабсорбции Na и воды. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийуреза антиурикозурию [22]. В условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа экскретируемая фракция Na снижается на 20–30 % у здоровых добровольцев и на 40–50 % у больных СД типа 2. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса. По – видимому, с Na и водозадерживающим эффектом связано возникновение отеков у лиц с СД типа 1 в начале терапии инсулином (инсулиновые отеки) [17].

Утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ R. W. Stout в 1970–1990 годах [27], где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки.

Инсулин может двояко действовать на эндотелий сосудов, вызывая либо их расширение, либо спазм.

Несмотря на тесную взаимосвязь между ИР и повышенным АД, не у всех лиц с эссенциальной АГ отмечаются ИР и гиперинсулинемией. По данным Brunneck Study, у 40 % больных с АГ концентрация инсулина в плазме остается в пределах нормальных значений. Установлено что АГ другой этиологии (почечная, реноваскулярная, первичный гиперальдостеронизм) не связана с ИР. Также, было отмечено что не у всех лиц с ИР развивается АГ [20]. Предполагают, что возможно и обратная связь между ИР и АГ, т. е. ИР может развиваться вторично при длительном течении АГ. Отчасти эта гипотеза подтверждается в работе И. Е. Чазовой и В. Б. Мычки, где установлена достоверная взаимосвязь между длительностью течения АГ и выраженностью ИР. Этой гипотезе есть патофизиологическое объяснение: существует взаимосвязь между активностью РАС, уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно в эксперименте получены убедительные данные о том, что АГ I I дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина (комплекс

Эффекты ангиотензина II в органах и тканях и их последствия

Эффекты АТ II	Последствия
В почках	
Спазм эфферентных (выносящих) артериол клубочков	Внутриклубочковая гипертензия
Повышение реабсорбции Na	Системная гипертензия
Констрикция мезангиальных клеток клубочков	Снижение скорости клубочковой фильтрации
Повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков	Протеинурия
Активация факторов роста -гиперпродукция вещества мезангиального матрикса (фибронектин коллаген IV типа)	Склероз и фиброз почечной ткани
В сердце	
Констрикция коронарных сосудов	ИБС
Активация факторов роста	Ремоделирование миокарда – сердечная недостаточность
Протромбогенные свойства Активация тромбоцитов	Тромбообразование – острый инфаркт миокарда
В сосудах	
Спазм периферических сосудов Стимуляция секреции эндотелина-1 Активация факторов роста Прооксидантные свойства (нейтрализация NO)	Ремоделирование стенки сосудов и формирование атеромы

IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO. Одновременно АТ I стимулирует систему MAPK, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность PAC и АТ II может вызывать резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, а также блокировать транспорт глюкозы в клетки, что может способствовать развитию НТГ, а затем и СД типа 2.

Очевидно, что эссенциальная АГ при СД типа 2 является отражением общего патофизиологического синдрома – синдрома ИР – основы развития как СД типа 2, так и АГ. В то же время сама ИР может быть следствием гиперактивности PAC, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при этой гиперактивности.

Ренин-ангиотензиновая система при сахарном диабете и артериальной гипертензии

Состояние PAC при сахарном диабете

Начальные исследования состояния при СД оценивали в основном концентрацию циркулирующих компонентов PAC: ренина, АТ II, альдостерона и др. Были получены весьма противоречивые данные об активности ренина плазмы и АТ II при СД – от высоких до низких значений. Позже большинство ученых, проводивших независимые исследования в разное время, переустановило, что СД как типа 1, так и 2 наиболее часто характеризуется низким содержанием ренина в плазме крови и сочетается с синдромом гипоренинемического гипоальдосте-

ронизма. Было отмечено, что уровень активности ренина обратно коррелирует с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликизированного гемоглобина HbA1c; чем хуже компенсация диабета и выше уровень HbA1c, тем активность ренина плазмы. В то же время уровень циркулирующего АТ II не коррелировал с уровнем HbA1c и оставался стабильно высоким. Поскольку АТ II является ингибитором почечного синтеза ренина, то гипоренинемическое состояние при СД связывают с высокой активностью локально-почечного АТ II.

Установлено, что локально-почечная концентрация АТ II в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Аналогичная локальная PAC было обнаружена при СД в ткани сердца и эндотелии сосудов.

Патогенное действия АТ II при СД связывают не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

В почках АТ II может вызывать внутриклубочковую гипертензию, способствовать склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца – активировать процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда – провоцировать развитие атеромы (табл. 1).

При СД может отмечать не только повышенная активность тканевой PAC, но и патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному действию АТ II. Причины такой гиперчувствительности сосудов не вполне ясны. Предполагается, что это может быть связано с повышенной концентрацией АТ1- и АТ2-рецепторов в ткани органов-мишеней.

В качестве альтернативного объяснения предполагают, что гиперреактивность сосудов в ответ на воздействие АТ II при СД может быть обусловлена снижением активности NO, в норме противостоящей действию АТ II [28].

Роль PAC в возникновении СД

В последние годы обнаружено, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений при СД в ряде случаев сопровождается гипогликемическим состоянием и снижением ИР. Это послужило поводом для изучения роли АТ II в механизмах, регулирующих уровень гликемии – чувствительность периферических тканей к инсулину и секрецию инсулина поджелудочной железой. Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны.

Инсулин после взаимодействия с своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков IRS-1 и IRS-2. Далее молекулы IRS активируют PI-3K, через которую осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). АТ II блокирует PI-3K – сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканей, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина (ras, raf, MEK, MAPK), ведущую к активации митогенных и пролиферативных процессов. Таким образом, АТ II блокирует основной метаболический эффект инсулина – транспорт глюкозы в клетки – и усиливает атерогенное действие инсулина. Иными словами, гиперреактивность PAC сопровождается усилением ИР.

Литература

1. Ахметов А.С., Балаболкин М.И., Моисеев В.С. Сахарный диабет 2 типа: метаболический аспект и сосудистые осложнения // Клиническая фармакология и терапия. – 1994.-№ 3. – С. 64–65.
2. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Кравченко Т.В., Музыченко В.Г. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом (пособие для врачей). – М.: Медицина, 2003. – 69 с.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М.: Медицина, 1997. – 399 с.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240с.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998. – № 1. – С. 7–18.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – 2006. – С.29.
7. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Ошнокова А.А. Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения // Российский кардиологический журнал. – 2005.-№ 4.-С. 6–8.
8. Зимин В.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор)//Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С. 15–20.
9. Люсов В.А. Характер атеросклеротических поражений у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с базальной гиперинсулинемией и ожирением //VI Национальный конгресс кардиологов Украины.-Киев.-19–21 сентября 2000.-С.78.
10. Люсов В.А. Евсиков Е.М., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Соболева В.Н. Основные причины развития «гипертонической болезни»// В Сб. «Актуальные вопросы клинической медицины»: Москва.-2001.-С.100–116.
11. Мингазетдинова Л.Н., Фрид С.А. Взаимосвязь показателей углеводного обмена и кровообращения в поджелудочной железе при артериальной гипертензии//Российский кардиологический журнал – 2000.-№ 1.-с.40–43.
12. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Consilium Medicum. – 2005. – № 1. P. 10–12.
13. Чазова Е.И., Чазов И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. – 2005. – С.415.
14. Чазова Т.Е., Катхурья Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика // Медицинская помощь. – № 5. – С. 28–32.
15. Balkau b., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular? // Diab. Obes. Metab. – 1999.. – № 1 (Suppl. 1). – P. 23–31.
16. Bojestig M., Nystrom F., Arngvist H.J et al. The rennin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes // JRAAS. – 2000. – № 1. – P.353–6.
17. Borona E., Kiechl S., Willeit J. Et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study // Diabetes. – 1998. – № 47. – P.1 643–648.
18. Chalmers J., Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control// Hypertens.-1996; V.14.-P.929–933.
19. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts // Stroke. – 2002. – № 34. – P. 2471–2474.
20. Foley R. N., Perfey P. S., Sarnak M. J. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Amer. J. Kid. Dis. – 1998. – № 32(Suppl. 3). – P. 112–119.
21. Gerstein H. C., Mann J. F. E., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals // Jama. – 2001. – № 286. – P. 421–426.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – № 37. – P. 1595–1607.
23. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance in the sympathoadrenal system // New Engl. J. Med. – 1996. – № 334. – P. 374–381.
24. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. – 1991. – № 90 (Suppl. 2A). – P. 62–65.
25. Stewart M.J., Padfield P.L., Blood pressure measurement: an epitaph fo the mercury sphygmomanometer // Clin. Sci. – 1992. – V. 83. – P. 1-12.
26. Salomaa W., Strandberg T.E., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men // Brit. Med. J. – 1991. – № 302. – P.493 – 496.
27. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. – 1991. – № 90 (Suppl. 2A). – P. 62–65.
28. Toth L., Liptai M., Lengyel Z. et al. Stad of 24-hour changes in blood pressure in various stages of diabetic nephropaty // Ory Hetil. – 1997. – V. 138, № 35. – P. 2175–2178.
29. Ward K. D., Sparrow D., Landsberg L. et al. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure // Clin. Res. – 1993. – № 41. – P. 168A.

Поступила 07/03-2008