

# Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом

Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений сахарного диабета (СД) преодолена, основной причиной смерти пациентов стали поздние сердечно-сосудистые осложнения. Клиническая манифестация атеросклероза коронарных артерий, сосудов нижних конечностей, брахиоцефальных и почечных артерий ярко проявляется при СД, который определяет распространенность и выраженность поражений. Особая проблема для больных СД — их сочетание взаимно отягощающего характера. Наличие 2 и более факторов риска, один из которых уже диабет, требует активного поиска поражений коронарных, брахиоцефальных, периферических и почечных артерий, агрессивного воздействия на механизмы прогрессирования процесса и подбора адекватной консервативной и эндоваскулярной терапии с учетом высокого риска сочетанного поражения.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, атеросклероз, сердечно-сосудистые осложнения

## Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus

Gracheva S.A., Klefortova I.I., Shamkhalova M.Sh.

Endocrinology Research Centre, Moscow

*During latest decade, as threat of acute complications of diabetes mellitus was surmounted, cardiovascular complications became leading cause of death. Clinical manifestation of coronary, brachiocephalic and renal atherosclerosis is quite dramatic in diabetes mellitus, which determines extent of dissemination and intensity of lesions. Combination of these mutually confounding conditions is a characteristic problem of patients with diabetes mellitus. Presence of 2+ risk factors (one of which is diabetes mellitus in itself) requires active examination in order to rule out coronary, brachiocephalic, peripheral and renal artery lesions. Aggressive care is necessary in order to control progression of disease and administer adequate conservative and endovascular treatment with account of high risk of combination of lesions.*

**Key words:** diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular complications

**В** настоящее время сахарный диабет (СД) можно сравнить с эпидемией. Численность больных СД ежегодно растет в геометрической прогрессии, и по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) к 2030 году составит 552 млн [1]. Помимо высокой распространенности, СД является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями, к которым относятся: микроангиопатия — поражение капилляров, артериол и венул, клиническим проявлением которых является ретинопатия и нефропатия; макроангиопатия — поражение сосудов крупного и среднего калибра, которые приводят к инфаркту миокарда (ИМ), инсульту и гангрене нижних конечностей. Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся вследствие прогрессирующего атеросклеротического поражения сосудов, являются основной причиной инвалидизации и смертности у данной когорты пациентов.

Основной причиной смертности в настоящее время являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Множество исследований посвящено оценке распространенности и клинических проявлений атеро-

склеротических изменений сосудов. Можно выделить крупномасштабное исследование Aronow W.S., Ahn C., по результатам которого было показано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), поражение сосудов нижних конечностей (СНК) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) более распространены среди мужчин, чем среди женщин в возрасте старше 62 лет. Из 1886 пациентов только 705 (37%) не имели вышеуказанных поражений сосудов. Среди обследованных пациентов у 43% диагностировали ИБС, поражение СНК и ОНМК в 25% и в 26% случаев соответственно. У пациентов с ОНМК в анамнезе ИБС была выявлена в 53% случаев, а поражение СНК в 33%. При наличии поражения СНК, ИБС встречалась в 58% случаев, а ОНМК в 34%. В свою очередь, наличие ИБС в анамнезе сопровождалось ОНМК у 32% пациентов, а поражение СНК было выявлено в 33% случаев [2].

По данным ВОЗ, более 75% больных СД 2 типа (СД2) умирают вследствие сосудистых катастроф. В сравнении с общей популяцией, у пациентов с СД риск развития ИБС возрастает в 4 раза [3]. При сочетании СД и артериальной гипертензии риск ИМ возрастает в 5 раз, а ОНМК

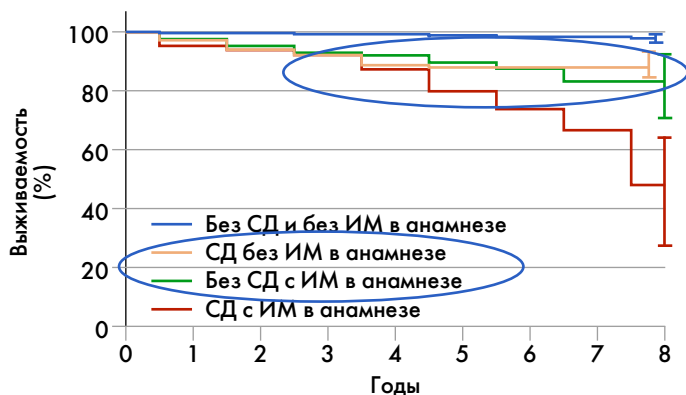


Рис. 1. Анализ выживаемости пациентов с СД и ишемической болезнью сердца [4]

в 8 раз. Смертность у пациентов с СД без ИМ приравнивается к смертности пациентов без диабета, перенесших ИМ (рис. 1) [4].

Традиционное представление о высоком риске ИБС при нарушении углеводного обмена, в основном, связывается с больными с СД2. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют и о высокой распространенности ИБС среди больных СД 1 типа (СД1) в сравнении с их сверстниками. Уже в 2005 году эксперты IDF (International Diabetic Federation) приравнивали пациентов с СД1 в возрасте старше 30 лет по риску развития ИБС к больным СД2, а в случае поражения почек (диабетическая нефропатия) — независимо от возраста. В исследовании Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) для пациентов с диабетом, выявленным до 30 лет, был определен стандартизированный показатель сердечно-сосудистой смертности 9.1 (для мужчин) и 13.5 (для женщин) [5]. Два недавних проспективных эпидемиологических исследования, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study (EDC) [6] и EURODIAB, Европейское мультицентровое клиническое исследование [7], показали увеличение числа коронарных событий (включая изменения на ЭКГ) на 16% за 10 лет и на 9% за 7 лет (соответственно) наблюдения за больными СД1. По данным исследования Pittsburgh EDC, кальцификация коронарных артерий связана с атеросклерозом, так как была выявлена сильная корреляция между кальцификацией и СД1, а также сердечно-сосудистыми факторами риска [8].

При проведении мультиспиральной компьютерной ангиографии кальцификация коронарных артерий значительно чаще встречается у пациентов с СД, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. У пациентов с СД2 без клинических проявлений ИБС в 46,3% случаев отмечалась кальцификация коронарных артерий [9]. Поражение коронарных артерий, по данным мультиспиральной компьютерной ангиографии, в группе из 70 больных СД2 без клинических проявлений ИБС выявлено у 80% пациентов. Большинство из них имели поражение трех коронарных артерий [10]. В исследовании PREDICT (Patients with Renal Impairment and Diabetes Undergoing Computed Tomography) 589 пациентам СД2 было выполнено определение коронарного кальция. Установлено, что дву-

кратное увеличение коронарного кальция увеличивало риск развития ИМ и ОНМК на 32% [11].

Повышенная кальцификация коронарных артерий при СД1 по сравнению с общей популяцией выявлена в исследовании CACTI (The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study). По сравнению с контрольной группой у пациентов с СД1 выявлялась инсулинорезистентность (ИР), выраженность которой не связана с контролем уровня глюкозы. ИР является прогностическим фактором степени выраженности кальцификации коронарных артерий и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 в той же мере, как и у пациентов без СД [12].

Распространенность атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей при СД в 2 раза выше, чем у пациентов без СД, причем данные изменения чаще встречаются уже при нарушении толерантности к глюкозе. Прогрессирование атеросклеротического поражения СНК при СД ассоциировано с более высокой частотой сердечно-сосудистой смертности и ампутациями по сравнению с пациентами без СД. Атеросклероз СНК нижних конечностей часто сочетается с цереброваскулярной болезнью и поражением коронарных артерий и, как следствие, уменьшением продолжительности жизни [13].

По данным исследования [14], включавшего 136 пациентов, из которых СД был у 43% (критериями отбора были наличие факторов риска, таких как курение, возраст, ИБС, гиперхолестеринемия), было установлено, что поражение периферических артерий в группе больных СД увеличивало вероятность ампутаций в пять раз в сравнении с группой без нарушений углеводного обмена [14].

Поражение периферических артерий нередко сочетается с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, приводящим к развитию инсульта. ОНМК остается одной из ведущих причин смертности больных СД. В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния — в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния — в 1,5 раза. Высокая частота ишемических инсультов при СД2 во многом определяется его вкладом в развитие атеротромбоза, который рассматривается как один из основных механизмов развития ишемического инсульта. СД удваивает риск повторных инсультов, повышает риск развития постинсультной деменции и общей смертности в 3 раза. Как и в случае с ИБС, пациенты с СД без инсульта в анамнезе по риску смертности приравнены к пациентам без диабета, перенесшим инсульт [15].

Среди больных с уже диагностированной сердечно-сосудистой патологией распространенность атеросклеротического стеноза почечных артерий (АСПА) гораздо выше, чем в общей популяции. По разным данным, распространенность его в когорте больных, которым в связи с подозрением на острый коронарный синдром требовалось проведение коронарной ангиографии, достигает

10–15% [16, 17], причем речь идет только о гемодинамически значимом стенозе (сужение артерии на  $\geq 50\%$  диаметра просвета); гемодинамически незначимый стеноз выявлялся еще примерно у такого же количества больных. В других исследованиях демонстрировалось, что гемодинамически значимый АСПА имеется у 22–59% пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей; у 10,4% пациентов, умерших от инсульта; у 12% пациентов, умерших от ИМ; у 74% всех лиц, умерших в возрасте 70 лет и старше [18, 19]. При этом наличие АСПА ассоциируется с более выраженным и распространенным атеросклерозом коронарных и других сосудов.

АСПА, который в настоящее время признается одной из частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД2, потенциально рассматривается как причина неконтролируемой АГ, прогрессивного снижения почечной функции и сопряжен с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии и повышенной смертностью. В исследовании, проведенном в ФГБУ ЭНЦ совместно с Научным центром сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, по данным дуплексного УЗИ сосудов почек, был обнаружен и в последующем подтвержден контрастными методами диагностики монолатеральный стеноз почечных артерий у 30% больных СД2 в возрасте старше 50 лет, а билатеральный – у 7%. Высокая распространенность стеноза почечных артерий при СД2 может рассматриваться как результат ранней вовлеченности почечных артерий в ускоренный генерализованный атеросклероз [20].

Высокая распространенность атеросклеротических изменений множественного характера у больных диабетом связана, прежде всего, с воздействием гипергликемии на развитие атерогенеза в сосудистой стенке, реализующееся через повреждение эндотелия, контролирующего рост гладкомышечных клеток, фибринолиз, тромбообразование, пролиферацию и взрывообразное усиление окислительного стресса с триггерной ролью цитокинов.

### Факторы риска развития атеросклеротического поражения сосудов у больных СД

Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных СД, а по данным некоторых авторов, ее распространенность достигает 90–100%. Основой макрососудистых осложнений СД2 является развитие атеросклеротического поражения артерий. В 1988 г. Reaven G.M. высказал предположение о том, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны не только с СД2, но и с такими основными факторами риска ИБС, как дислипидемия и артериальная гипертензия [21]. Все факторы сердечно-сосудистого риска могут быть разделены на 2 категории: немодифицируемые (возраст, пол, наследственность) и модифицируемые (дислипидемия, гиперинсулинемия, ИР, курение, артериальная гипертензия). При СД атероскле-

ротические изменения развиваются в результате взаимодействия нескольких факторов риска: хроническая гипергликемия, дислипидемия, ИР и гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушения свертывания крови, нарушения функции эндотелия сосудов.

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима (эндотелий), медиа, адвентиция, внутренняя и наружная эластические мембраны. По данным ультразвуковой доплерографии сосудов, увеличение толщины комплекса интимы-медиа является важнейшим маркером развития и прогрессирования поражения СНК, а также сонных артерий.

При эпидемиологических исследованиях людей, страдающих СД2, обнаруживают гиперхолестеринемию, характеризующуюся высоким уровнем триглицеридов и низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). По данным ряда исследований, повышение холестерина плазмы выявляется у 54–77% пациентов. У больных СД2, чем выше уровень общего холестерина, тем выше риск сердечно-сосудистой смертности. В то же время выявлено, что при одном и том же уровне холестерина смертность больных в связи с наличием ИБС выше в 3–4 раза при сопутствующем СД2 в сравнении с ситуацией, когда СД2 отсутствует. По данным 11-летнего исследования (Paris Prospective Study) уровень триглицеридов связан с риском смерти от ИМ и его осложнений при сочетании с СД2. По данным Laakso M. и соавт., при СД2 снижение ЛПВП менее 0,9 ммоль/л сопровождается 4-кратным увеличением риска смерти от сердечной патологии. Уровень холестерина–ЛПВП обратно пропорционально связан с показателями сердечно-сосудистой смертности при СД1, как и в общей популяции. Однако его величина при СД1 как правило выше на 10 мг/дл, что, вероятно, влияет на ряд факторов, например увеличение активности липопротеин-липазы и уменьшение активности печеночной липазы, что, в свою очередь, влияет на системное действие инсулина и изменяет метаболизм ЛПВП [22].

Одним из главных факторов, ведущих к поражению сосудистой стенки при СД, является хроническая гипергликемия. Она, в свою очередь, приводит к увеличению гликозилирования и оксидации белков, вовлеченных в обмен липидов, систему свертывания крови и сосудистого гемостаза. Под воздействием гипергликемии нарушается продукция матрикса эндотелиальными клетками, что приводит к утолщению базальной мембраны. Глюкозотоксичное действие вызывает уменьшение эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличение вазоконстрикции, стимуляцию гиперплазии гладкомышечных клеток и развитие атеросклероза [23]. По данным исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), четко установлена взаимосвязь между уровнем гликемии и развитием макрососудистых осложнений СД (ретинопатии, нефропатии, нейропатии). В результате исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что у больных без призна-

ков атеросклероза на момент постановки диагноза СД2 общая смертность в период между 5-м и 10-м годами наблюдения оказалась на 36–52% выше, чем в отсутствие СД, а у 11% таких больных за 8 лет развилась ИБС (стенокардия и ИМ). Снижение содержания HbA<sub>1c</sub> на 1% ведет к снижению частоты всех осложнений СД на 21%, смертности от осложнений СД на 21%, частоты ИМ на 14%, инсультов на 12%, диабетической стопы и смерти при развитии гангрены на 43%, микроангиопатических осложнений на 37% [24]. Еще одно доказательство связи между степенью гипергликемии и риском макроангиопатии дал анализ заболеваемости ИБС у больных с разным содержанием гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), проведенный в рамках UKPDS. Оказалось, что абсолютный прирост содержания HbA<sub>1c</sub> на 1% увеличивает риск ИБС на 11% [25]. В недавнем отчете DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [26] по результатам 17-летнего наблюдения было показано, что интенсивная инсулинотерапия в течение 6 лет была связана со снижением риска возникновения какого-либо кардиоваскулярного события на 42% и выраженным сокращением (57%) числа основных исходов сосудистых заболеваний (инсульт, ИМ, смерть) по сравнению с контрольной группой, даже несмотря на то, что в обеих группах был почти одинаковый гликемический контроль в течение 11 лет после этого наблюдения.

ИР является независимым фактором риска атеросклеротического поражения сосудов и в большинстве случаев играет основную роль в патогенезе. Исследования японских ученых у больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом выявили существование тесной взаимосвязи между степенью резистентности к инсулину и выраженностью коронарного атеросклероза. Наличие в семейном анамнезе СД2 явилось прогностическим фактором развития ИБС при СД1, а при проведении интенсивной инсулинотерапии у больных СД1 отмечалось увеличение массы тела, ИР и неблагоприятные изменения уровня липопротеинов. То есть больные СД1 могут иметь гены ИР СД2 и быть в группе повышенного риска развития ИБС [27]. В исследовании САСТ1 по сравнению с контрольной группой у пациентов с СД1 выявлена ИР, выраженность которой не связана с контролем уровня глюкозы. ИР является прогностическим фактором степени выраженности кальцификации коронарных артерий и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 в той же мере, как и у пациентов без диабета [28].

Повышение артериального давления у больных СД ассоциируется с риском развития церебрального инсульта и ИБС. По данным исследования UKPDS в ходе 7,5-летнего наблюдения за 3776 больными с СД2, артериальная гипертензия ассоциировалась с более чем двукратным увеличением риска инсульта, а риск ИМ увеличивался на 12% с повышением АД на 10 мм рт. ст.

В качестве одной из причин быстро прогрессирующей формы атеросклеротических изменений обсуждается дисфункция эндотелия [29]. Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимается неадекватное, т.е. повы-

шенное или сниженное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Методом оценки выраженности ЭД является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий.

ЭД имеет системный характер и в большинстве случаев затрагивает несколько органов-мишеней, что приводит к развитию сочетанной сосудистой патологии. Одним из наиболее значимых факторов, ведущих к поражению сосудов, является хроническая гипергликемия, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу C, с последующим увеличением выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензин-превращающего фермента. Кроме этого, гипергликемия оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов. Это приводит к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза.

Важную роль в диагностике состояния эндотелия играет определение C-реактивного белка, фибриногена, уровня фактора Виллебранда (ФВ), которые повышаются еще на доклинической стадии и являются ранними маркерами ЭД. Повышенные уровни ФВ в плазме хорошо известны в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений и факторов риска ИБС. Установлена зависимость между уровнем ФВ в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость ЭД в патогенезе этого заболевания. Показано, что у пациентов, перенесших ИМ, выявлен высокий уровень ФВ [30]. В одном из крупных исследований ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), включавшем 15 792 пациентов, выявлено, что уровень ФВ статистически достоверно отличался при развившихся коронарных событиях как у женщин ( $p=0,03$ ), так и в большей степени у мужчин ( $p=0,015$ ) [31]. Наибольшие перспективы связывают с исследованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа). Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [32]. Фактором повреждения эндотелия является асимметричный диметиларгинин (ADMA), участвующий в патогенезе атеросклероза. ADMA является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Внутриаертериальное

введение его способно вызвать вазоконстрикцию у здоровых лиц. По данным исследований, у больных СД, перенесших ИМ или инсульт, отмечалось увеличение уровня ADMA на  $0,48 \pm 0,08$  мкмоль/л по сравнению с больными, не имеющими серьезных сердечно-сосудистых событий  $0,46 \pm 0,08$  мкмоль/л [33]. В результате проведения мультицентрового исследования (131 пациент с ИБС) было выявлено, что уровень ADMA был значительно выше в группе пациентов с ИБС, чем в контрольной группе (практически здоровые лица). Отмечалась тенденция к увеличению уровня ADMA с увеличением числа сердечно-сосудистых факторов риска [34]. К другим регуляторам молекул адгезии относятся цитокины, такие как фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [35]. Роль этих и других маркеров воспаления в развитии ИБС подробно не изучалась. Однако в исследовании EURODIAB с использованием Z-показателя на основе комбинации уровня С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [36] было продемонстрировано существенное различие между пациентами с и без ИБС ( $P < 0,001$ ) после поправки на возраст, пол, уровень HbA<sub>1c</sub>, длительность диабета и АД. Согласно последующим отчетам группы EURODIAB, не было обнаружено никакой связи между концентрацией гомоцистеина и сердечно-сосудистыми заболеваниями [37], а по данным EDC-исследования — между ИБС и ингибитором активатора плазминогена-1 [38]. Напротив, растворимый рецептор ИЛ-2, маркер Т-лимфоцитарной активации, был связан с прогрессированием кальцификации коронарных сосудов при СД1 [39]. В проспективном исследовании Health ABC была показана роль ИЛ-6 как прогностического фактора ССЗ. У пациентов без сосудистых заболеваний повышение ИЛ-6 является предиктором развития ИБС и нарушения мозгового кровообращения [40].

Одним из важных факторов повреждения является фактор регуляции секреции и экспрессии нормальных Т-лимфоцитов (RANTES). Этот низкомолекулярный протеин играет важную роль в иммунологических, аллергических и воспалительных реакциях, участвует в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и эозинофильных гранулоцитов. В исследовании [41] было показано повышение уровня RANTES у пациентов с впервые выявленным СД. Это повышение положительно коррелировало с уровнем в периферической крови HbA<sub>1c</sub> и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) — провоспалительного цитокина, вызывающего деструкцию  $\beta$ -клеток [41].

Особое место в возникновении и прогрессировании микроангиопатии отводится нарушению системы гемостаза. К эндотелиальным антитромботическим факторам относят антитромбин III, простациклин, оксид азота, активаторы плазминогена и их рецепторы. Неферментное гликозилирование белковых элементов противосвертывающей системы является дополнительным фактором местного тромбообразования. Таким образом, на сегодняшний день сформулирована концепция ЭД как ключевого звена атерогенеза у больных СД.

Учитывая общность факторов риска и патогенетических механизмов повреждения сосудов, возможность сочетанного поражения различных бассейнов у больных СД должна учитываться и выявляться. Наличие 2 и более факторов риска, один из которых уже СД, требует активного поиска поражений коронарных, брахиоцефальных, периферических и почечных артерий, агрессивного воздействия на механизмы прогрессирования процесса и разработки стандартов консервативной и эндоваскулярной терапии с учетом высокого риска сочетанного поражения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке публикации.*

## Литература

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
2. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral artery disease and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994 Jul 1;74(1):64-65.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1979 May 11;241(19):2035-2038.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229-234.
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health.* 1991 Sep;81(9):1158-1162.
6. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1374-1379.
7. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):530-537.
8. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes.* 2000 Sep;49(9):1571-1578.
9. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: Prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(6):713-721. Epub 2006 Feb 23.
10. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scor-

- ing in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart*. 2008 Mar;94(3):290-295. Epub 2007 Jul 23.
11. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. 2011; p. 82.
  12. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, Garg S, Hamman RF, Rewers M; Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2833-2839.
  13. Cheng SV, Ting AC, Lau H, Wong J. Survival in patients with chronic lower extremity ischemia: a risk factor analysis. *Ann Vasc Surg*. 2000 Mar;14(2):158-165.
  14. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1433-1437.
  15. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):434-444.
  16. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992 May;2(11):1608-1616.
  17. Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, Klein W, Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(21):1684-1691.
  18. Bonnici T, Goldsmith D. Renal and cardiac arterial disease: parallels and pitfalls. *Br J Cardiol*. 2008; 15(5): 261-265.
  19. Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull*. 2005 Sep 7;73-74:35-55. Print 2005.
  20. Шамхалова МШ, Клефтортова ИИ, Шестакова МВ, Ремизов ОВ, Бухман АИ, Аленидзе ВА, Тугеева ЭФ, Шария МА, Устюжанин ДВ, Бузиашвили ЮИ, Дедов ИИ. Стеноз почечных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа: клинические признаки, диагностика, прогностическая значимость. *Тер. Архив*. 2010;(6):15-19.
  21. Reaven GM. *Banking Lecture 1988*. Role of Insulin in Human Disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-1607.
  22. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1421-1430.
  23. Taubert D, Rosenkranz A, Berkels R, Roesen R, Schmitz E. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia*. 2004 Dec;47(12):2059-2071. Epub 2004 Dec 15.
  24. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. *BMJ*. 1998 Mar 14;316(7134):823-828.
  25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS:35) prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-412.
  26. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-2653.
  27. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2528-2538.
  28. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, Rewers M. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):306-314. Epub 2010 Oct 26.
  29. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? *ПМЖ*. 2001; 9(2):22.
  30. Jansson J, Nilsson T, Johnsson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J*. 1991 Nov;66(5):351-355.
  31. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. American Heart Association, Inc. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1102-1108.
  32. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 1;28(9):1379-1386.
  33. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):765-769.
  34. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Sträter D, Simon BC, Mages A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Berger RH. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*. 2006 Sep;152(3):493.e1-8.
  35. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:767-804.
  36. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005 Feb;48(2):370-378. Epub 2005 Feb 4.
  37. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Teerlink T, Idzior-Walus B, Fuller JH, Stehouwer CD; the Eurodiab Prospective Complications Study Group. Plasma homocysteine and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes: a cross-sectional nested case-control study. *J Intern Med*. 2005 Nov;258(5):450-459.
  38. Bosnyak Z, Forrest KYZ, Becker D, Orchard TJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Do plasminogen activator inhibitor (PAI-1) or tissue plasminogen activator PAI-1 complexes predict complications in type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2003 Feb;20(2):147-151.
  39. Wadwa RP, Kinney GL, Ogden L, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Cornell E, Tracy RP, Rewers M. Soluble interleukin-2 receptor as a marker for progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):996-1003. Epub 2005 Oct 18.
  40. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tena-Sempere M, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, Vega de Cienega M, Egido J.

Biomarkers in Cardiovascular Medicine. Rev Esp Cardiol. 2009 Jun;62(6):677-688.

Obesity, and the Metabolic Syndrome. Circulation. 2007 Feb 27;115(8):946-948.

41. Matter CM, Handschin C. RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted), Inflammation,

---

|                                       |                                                                                                                    |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Грачева Светлана Александровна</b> | аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва<br><b>E-mail: sgracheva@mail.ru</b>                       |
| Клефтортова Инна Игоревна             | к.м.н., с.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,<br>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва |
| Шамхалова Минара Шамхаловна           | д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа,<br>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  |

---