

Коррекция артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на жесткость артерий

Викулова О.К.

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Повышение жесткости артерий является одним из мощных патогенетических факторов, ассоциированных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом. Коррекция жесткости артерий имеет приоритетное значение для снижения риска прогрессирования атеросклероза и органопroteкции. Терапия ингибиторами АПФ (Амприлан) обеспечивает не только высокий антигипертензивный эффект, но и достоверное улучшение параметров, характеризующих жесткость артерий, что свидетельствует о дополнительном вазопротективном действии этого препарата. *Ключевые слова:* жесткость артерий, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, дигитальная тонометрия, ингибиторы АПФ.

Resume. Elevation of the arterial stiffness is one of the important pathogenic factors associated with a high risk of cardiovascular complications and mortality rate in patients with diabetes and metabolic syndrome. Correction of the arterial stiffness has a great value for decrease of the risk of atherosclerosis progress and organ protection. Therapy with ACE inhibitor ramipril provides not only high anti-hypertensive effect but also significant improvement of parameters of the arterial stiffness which indicates an additional vasoprotective effect of the drug. *Keywords:* arterial stiffness, type 2 diabetes, metabolic syndrome, digital tonometry, ACE inhibitors.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой заболевание, при котором сконцентрированы практически все известные факторы риска атеросклероза (гипергликемия, гипертензия, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и др.) [1].

Эндотелий сосудов является первым слоем клеток, своего рода барьером, который сталкивается с неблагоприятным воздействием метаболических и гемодинамических факторов.

Что происходит с сосудом под действием факторов риска при СД? Установлено, что в условиях гипергликемии снижается продукция эндотелиальными клетками оксида азота (NO) – сосудорасширяющего и антиатерогенного фактора, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышение продукции ангиотензина-II и эндотелина, активация молекул адгезии и миграции лейкоцитов, свертывающей системы крови, ростовых факторов, продукции коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) [2, 3]. Таким образом, развивается целый комплекс нарушений, ведущих к структурным изменениям сосудистой стенки, которые представляют собой не что иное, как ранние проявления атеросклероза.

Для характеристики процессов ремоделирования сосудов, отражающих не только структурные, но и важнейшие функциональные нарушения – снижение NO-зависимой вазодилатации, принят термин «жесткость артерий» (англ. arterial stiffness) [4]. Признаками повышения жесткости артерий являются увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) и изменение ряда

коэффициентов эластичности и ригидности артерий, выявляемых при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и периферической (дигитальной) тонометрии. Клиническим эквивалентом жесткости артерий признано повышение пульсового давления (ПАД) [4, 5].

Многочисленные исследования подтверждают данные о повышении жесткости артерий у пациентов с СД2, прогрессирующие при развитии микро- и макрососудистых осложнений [6–11]. Возраст – естественный и не поддающийся коррекции фактор жесткости артерий, однако у пациентов с СД2 во всех возрастных группах этот показатель значимо выше, чем у лиц без диабета [12]. Повышение жесткости артерий выявляется даже в самом молодом возрасте – у детей и подростков с СД1 [13] и так же, как при СД2, ассоциируется с развитием и прогрессированием микро- и макрососудистой патологии [14].

Изменения жесткости артерий обнаруживаются очень рано, уже на предиабетической стадии нарушения углеводного обмена – нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) [15, 16], а также у лиц с метаболическим синдромом [17–19], подтверждая классическую гипотезу раннего развития макрососудистых осложнений до клинического дебюта СД [20].

Эти данные позволяют рассматривать жесткость артерий в качестве одного из ранних предикторов сосудистой патологии при СД, ассоциированного с риском смертности этих пациентов [21].

В настоящее время получены доказательства прямой связи между повышением жесткости артерий

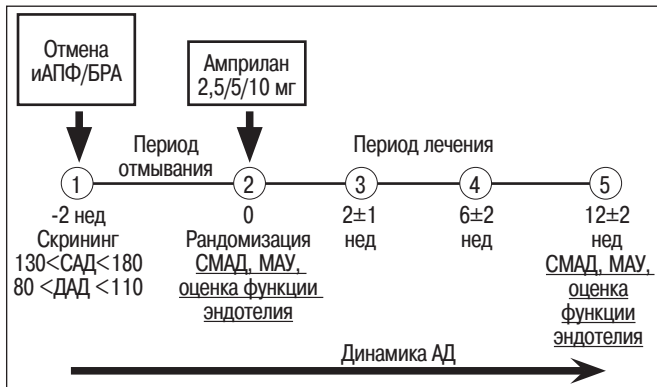


Рис. 1. Дизайн исследования

и активацией РАС, обусловленной, прежде всего, негемодинамическими профиброгенными эффектами [3, 22]. Таким образом, блокада патологических эффектов РАС имеет приоритетное значение не только для коррекции артериальной гипертензии (АГ), но и снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза.

Именно с позиций органопротекции ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), убедительно доказавшие антиатеросклеротические свойства и достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и смертности в крупных рандомизированных исследованиях [23, 24], являются препаратами выбора у пациентов с СД2, как на доклинической стадии атеросклероза, так и при уже развившемся поражении органов-мишеней.

Целью нашего исследования было изучить антигипертензивную эффективность Амприлана — представителя класса иАПФ (рамприл, KRKA) и его влияние на параметры жесткости артерий у пациентов с СД2 и АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациенты с СД2 и АГ с неудовлетворительным контролем АД на предшествующей терапии — уровнем систолического АД (САД): $130 < \text{САД} < 180$ и/или диастолического АД (ДАД): $80 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст. на визите скрининг. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Показатель	Среднее $\pm$ SD/%
Возраст (лет)	65,2 $\pm$ 6,9
Пол (м/ж)	5/25
Длительность СД (лет)	10,1 $\pm$ 6,9
Длительность АГ (лет)	15,4 $\pm$ 6,9
HbA _{1c} (%)	8,1 $\pm$ 1,8
ИМТ (кг/м ²)	30,7 $\pm$ 5,5
Среднее САД (мм рт. ст.)	147,8 $\pm$ 12,7
Среднее ДАД (мм рт. ст.)	84,6 $\pm$ 7,6
Общий холестерин (ммоль/л)	5,7 $\pm$ 1,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,0 $\pm$ 1,6
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	3,5 $\pm$ 0,9
Курение (да/нет %)	10/90
Отягощенная наследственность по АГ (да/нет %)	73,3/26,7
ИБС (да/нет %)	43,3/56,7

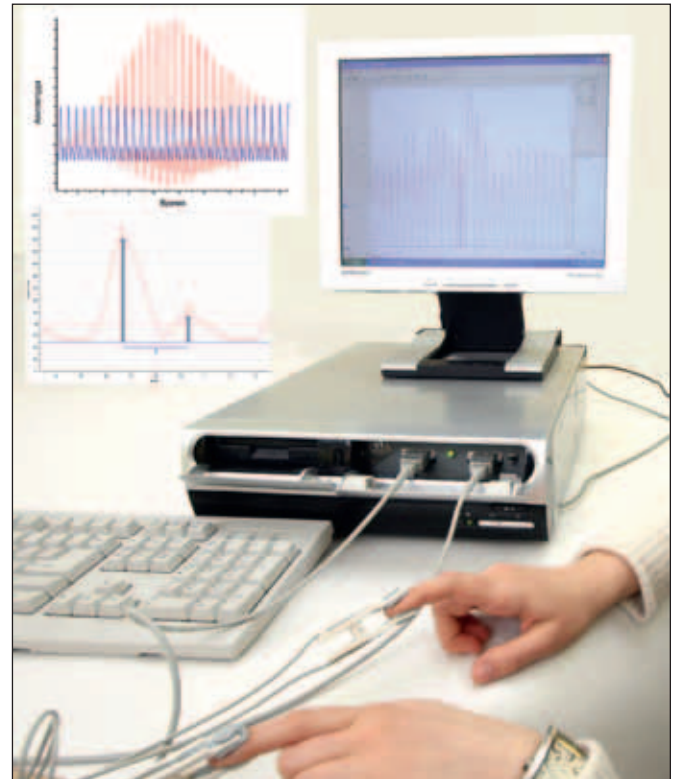


Рис. 2. Анализатор состояния функции эндотелия «Ангиоскан» (АСФЭ).

Дизайн исследования представлен на схеме (рис. 1). На визите 1 проводилась отмена препаратов, влияющих на РАС: иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА), если пациент получал данную терапию на момент включения. Антигипертензивная терапия препаратами других классов продолжалась в течение всего периода исследования. После периода отмывания, который составлял не менее 2 недель, назначался Амприлан в дозе 2,5–10 мг по усмотрению исследователя, титрование дозы было возможно на каждом визите в зависимости от показателей АД. Период лечения — 3 месяца (12 ± 2 недели). Было включено 30 пациентов, 27 пациентов полностью завершили исследование.

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) мето-

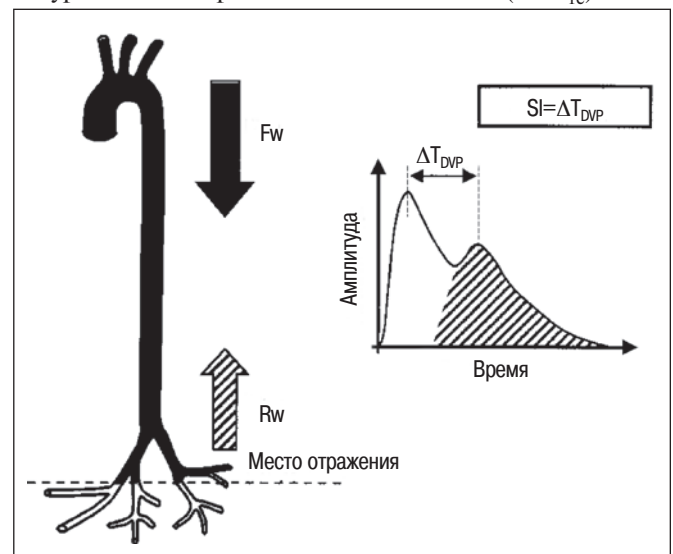


Рис. 3. Схема формирования ПВ.

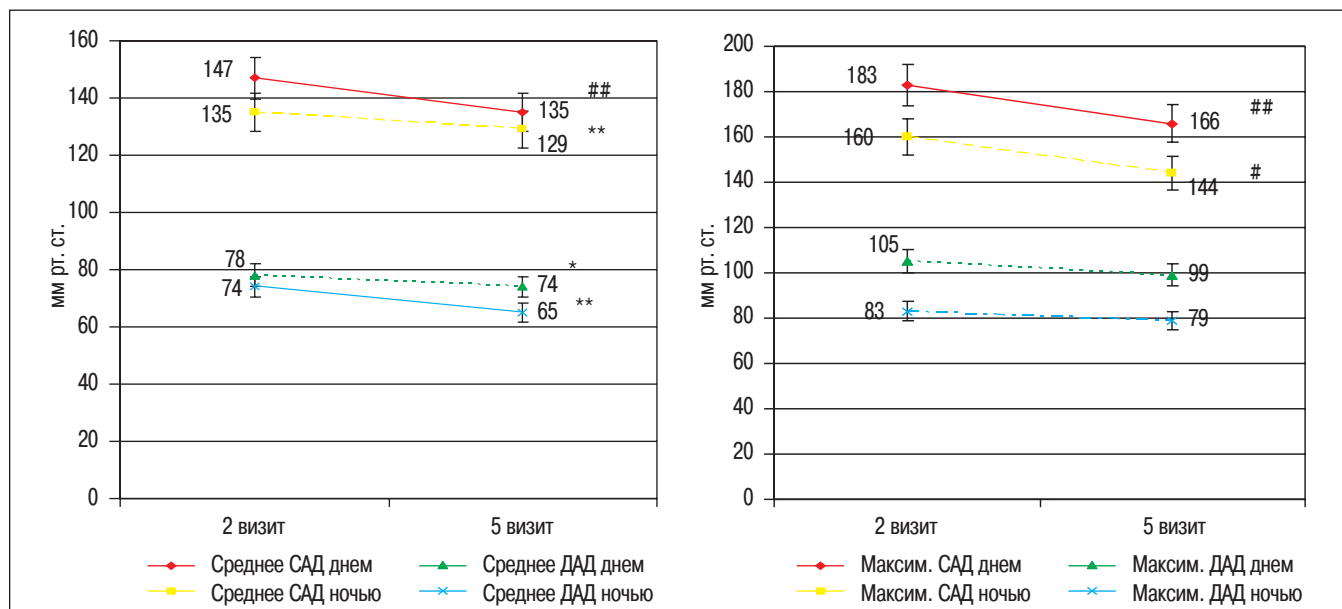


Рис. 4. Динамика среднего и максимального АД по данным СМАД на фоне терапии Амприланом.

дом ионообменной хроматографии на биохимическом анализаторе «Abbott Laboratories», США (норма <6,4%).

Исследование функции почек

Суточная экскреция альбумина с мочой определялась нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе «Abbot Spectrum» (фирма «Abbot Laboratories», США).

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы

Показатели АД оценивали по данным измерений при помощи калиброванного сфигмоманометра на каждом визите (среднее из 3 последовательных измерений после 10-минутного отдыха в положении сидя на доминирующей руке) и суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) на аппарате АВРМ 04 фирмы «Meditech» (Венгрия) до и после 3 месяцев лечения.

Исследование функции эндотелия

Параметры жесткости артерий исследовали методом дигитальной тонометрии при помощи анализатора состояния функции эндотелия «Ангиоскан» (АСФЭ, Россия) (рис. 2). Метод основан на регистрации изменений пульсового объема кровотока при помощи датчика, установленного на пальцевых артериях, позволяет визуализировать пульсовую волну (ПВ)

(амплитуду, скорость и различные фазовые характеристики) и диагностировать ранние проявления атеросклероза и дисфункции эндотелия [4]. С этой целью проводилась стандартная проба с реактивной гиперемией. Анализ амплитудных и фазовых характеристик ПВ проводили до и через 30–45 секунд после 5-минутной окклюзии плечевой артерии. Прирост амплитуды ПВ после окклюзии не менее 25% свидетельствовал о сохранной NO-зависимой вазодилатации (рис. 5А).

Схема формирования ПВ представлена на рис. 3. Контур ПВ представлен 2 пиками. Пик А (систолический) формируется в результате распространения прямой ПВ от дуги аорты к пальцевым артериям (Fw), пик В (диастолический) образован отраженной пульсовой волной (Rw). Временной интервал между пиками А и В (ΔT_{DVR}) отражает состояние крупных артерий, а максимальная амплитуда этих волн — мелких артерий (рис. 3).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica, 6.0. При сравнении непрерывных величин с нормальным и отличным от нормального распределением до и после лечения использовались t критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни соответственно. Результаты оценивались как достоверные при $p < 0,05$. Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Результаты исследования

В исследование было включено 30 пациентов с СД2 и АГ, из них 5 мужчин и 25 женщин. Средний возраст составил $65,2 \pm 6,9$ года, длительность СД $10,1 \pm 6,9$ лет, АГ $15,4 \pm 6,9$ лет. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Анализ распределения по возрасту показал, что почти 80% пациентов относились к старшим возрастным группам: 56% больных были в возрасте 60–69 лет и 20% старше 70 лет, 20% обследуемых — 50–59 лет и только 3% в возрасте 40–49 лет.

При оценке компенсации СД $HbA_{1c} < 7,0\%$ отмечался менее чем у трети пациентов (28%) и у 72% больных уровень HbA_{1c} составил более 7%.

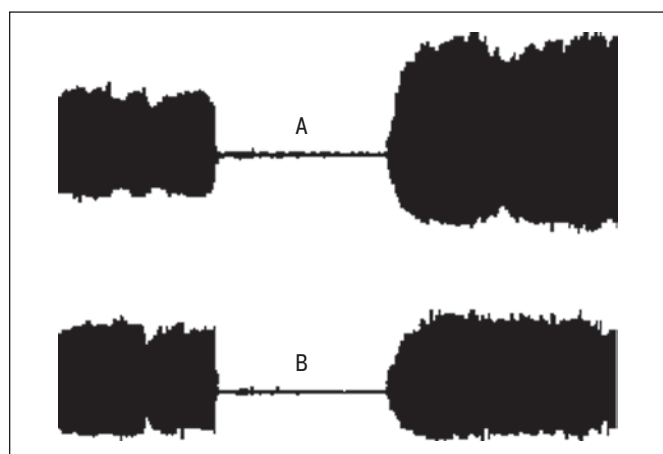


Рис. 5. Амплитуда ПВ в ходе окклюзионной пробы.

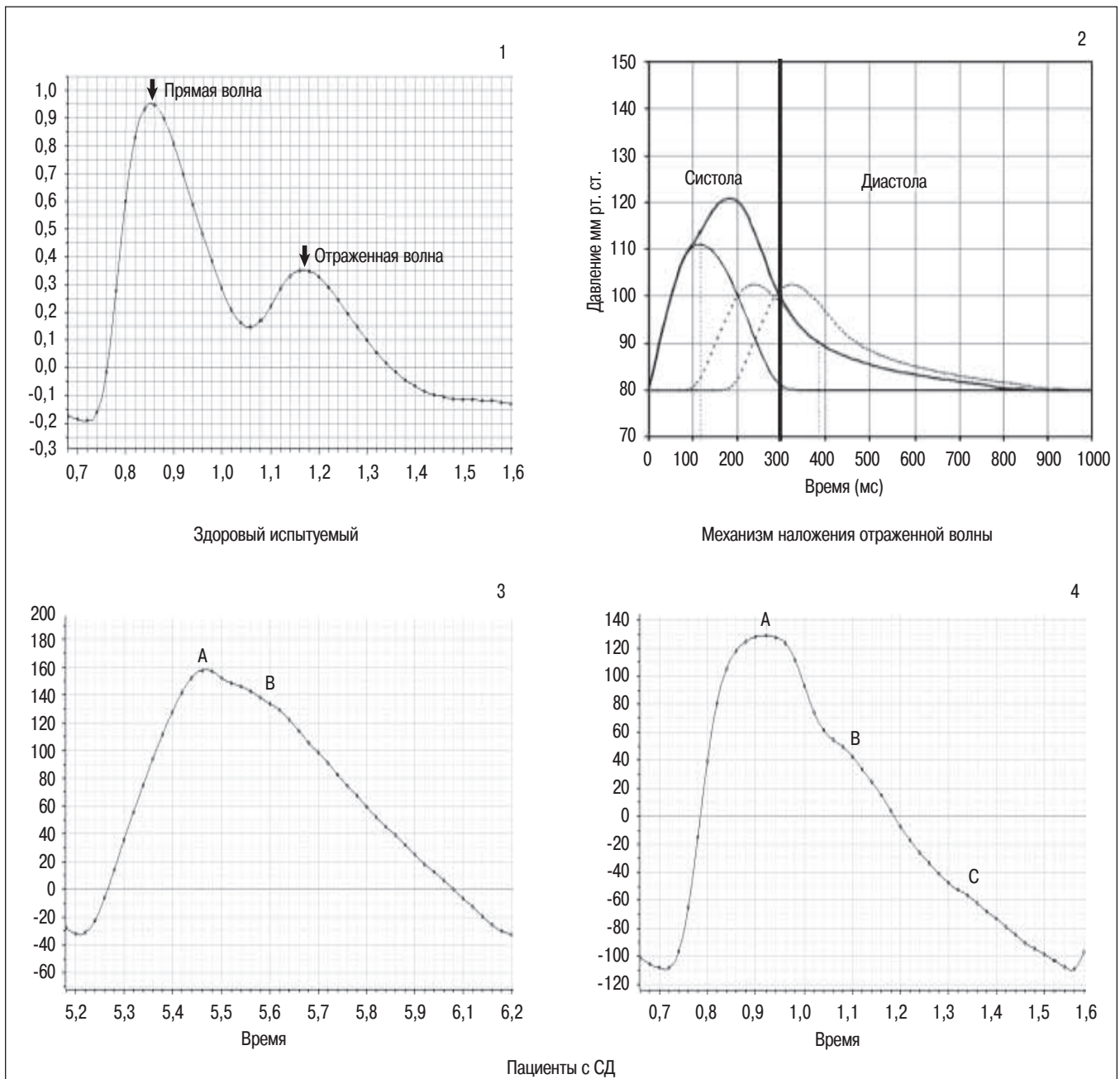


Рис. 6. Примеры ПВ, зарегистрированных у здорового испытуемого (1) и больных СД2 (3, 4) и механизм наложения отраженной волны (2).

По ИМТ пациенты распределились следующим образом: 28% — с избыточной массой тела, 31,5% и 23% — с ожирением 1 и 2 степени, соответственно, и 17,5% пациентов — с нормальной массой тела.

У большинства обследованных больных, помимо СД, имелись один или более сердечно-сосудистых факторов риска: курение — у 10% пациентов, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии — у 73%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 43% больных, микроальбуминурия (МАУ) — у 20% пациентов.

У 23,3% обследованной группы медикаментозная коррекция АД до включения в исследование не проводилась, и 76,7% пациентов получали антигипертензивную терапию, из них 20% — в монотерапии и 56,7% пациентов — комбинированную: 26,7%, 20% и 6,7% больных принимали 2, 3 и 4 препарата соответственно, и 3,3% (1 пациент) — 5 препаратов. Большинство пациентов находились на традиционной антигипертензив-

ной терапии бета-блокаторами (46,7%), диуретиками (46,7%) и блокаторами кальциевых каналов (46,7%), 23,3% и 3,3% пациентов принимали иАПФ и БРА соответственно. Такое распределение структуры антигипертензивной терапии, по всей видимости, обусловлено характером выборки, а именно: высокой частотой сопутствующей ИБС и относительно небольшой частотой микрососудистой патологии. Следует отметить, что в анамнезе иАПФ получали значительно большее количество пациентов, однако, если на момент включения в исследование перерыв в приеме препарата составлял более 1 месяца, эта терапия не регистрировалась.

Средний уровень АД при включении в исследование составил 148/85 мм рт. ст. На фоне терапии Амприланом отмечалось статистически значимое снижение показателей САД до $129,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. и ДАД до $74,9 \pm 6,5$ мм рт. ст. днем, $p < 0,0001$ по данным измерений на визитах. По данным СМАД среднее САД

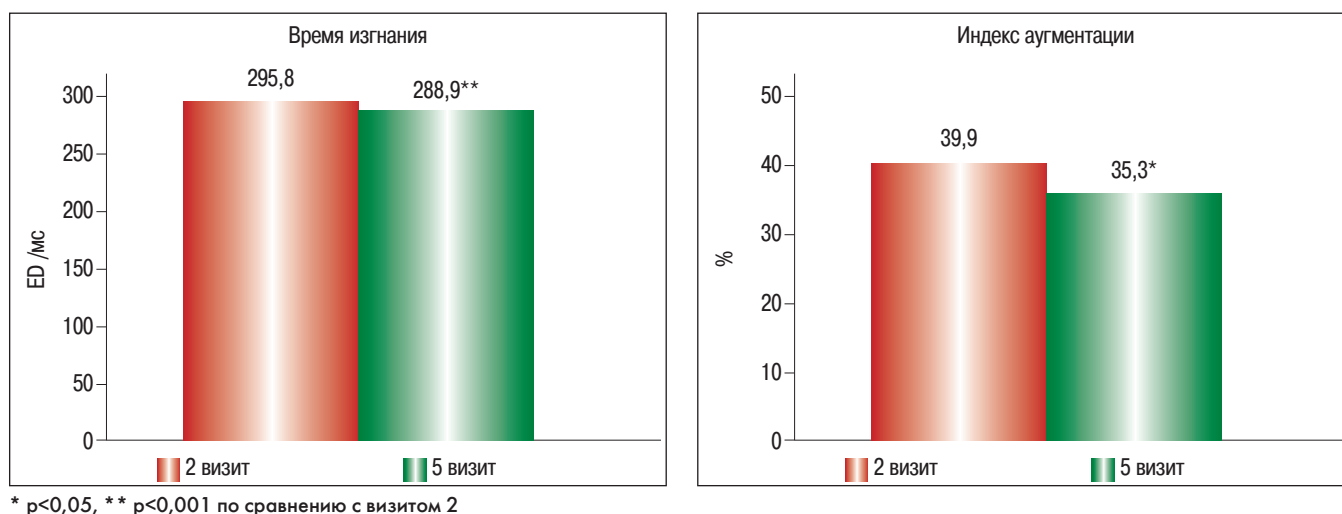


Рис. 7. Динамика времени изгнания и индекса аугментации до и после терапии Амприланом.

снизилось на 12 мм рт. ст. днем, на 6 мм рт. ст. — ночью, среднее ДАД на 9 и 4 мм рт. ст. в дневное и ночное время соответственно (рис. 4). Все изменения были статистически значимы. Отмечалась также значительная положительная динамика максимальных значений АД. В случае САД изменения достигали уровня статистической значимости.

Мы также провели анализ динамики АД по различным критериям эффективности контроля АД: уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 77% пациентов и целевого уровня АД у больных СД (<130/80) — 44% пациентов.

При включении в исследование у 93% пациентов при проведении пробы с реактивной гиперемией не было зафиксировано значимого увеличения постокклюзионной амплитуды ПВ (рис. 5В).

Контурный анализ фазовых и амплитудных характеристик также выявил значительные изменения у пациентов обследованной группы по сравнению с нормой. На рис. 6.1 представлен контур ПВ, зарегистрированной у здорового испытуемого 25 лет. У больных СД вследствие повышения жесткости артерий ПВ распространяется по сосудам быстрее и возвращается не в диастолу, а гораздо быстрее — в позднюю или даже раннюю систолу (рис. 6.2), поэтому пик отраженной ПВ (А) практически совмещается с пиком прямой (В) (рис. 6.3), либо успевает сформироваться вторая отраженная волна (С) (рис. 6.4), что свидетельствует о выраженной жесткости артерий.

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией увеличение постокклюзионной амплитуды ПВ после лечения не было статистически значимо, однако отмечалось достоверное улучшение ряда показателей, характеризующих жесткость артерий, а именно:

- 1) времени изгнания [Т (Ед/мс)] — время от момента начала пульсовой волны до закрытия аортального клапана;
- 2) индекса аугментации [AIx (%)] — отношение амплитуды поздней систолической волны (отраженной) к амплитуде ранней систолической волны (рис. 7).

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали высокую антигипертензивную эффективность Амприлана,

что позволило достичь целевого уровня АД у 44% пациентов с ранее неадекватным контролем АД, несмотря на прием до 5 антигипертензивных препаратов. Лимитирующим фактором нашего исследования является отсутствие группы контроля. Однако особенности дизайна, а именно: добавление Амприлана к предшествующей терапии, которая продолжалась без изменений, за исключением отмены препаратов, блокирующих РАС, менее, чем у трети пациентов, позволяет связывать полученный эффект непосредственно с препаратом исследования.

Основным результатом включения препарата Амприлан в комплексную антигипертензивную терапию стало, на наш взгляд, улучшение ряда показателей, свидетельствующих об уменьшении жесткости артерий. Нами выявлено достоверное снижение времени изгнания (Т) и индекса аугментации (AIx). Наряду со скоростью ПВ, AIx является одним из наиболее важных параметров и используется как для диагностики жесткости артерий, так и оценки эффективности медикаментозной терапии [25]. Следует подчеркнуть, что столь обнадеживающие результаты были получены, несмотря на наличие выраженных нарушений эндотелиальной функции у 93% пациентов и относительно небольшой период наблюдения.

В то же время, при анализе результатов пробы с реактивной гиперемией увеличение постокклюзионной амплитуды сигнала после лечения не было статистически значимо. Скорее всего, это связано с наличием многих сопутствующих факторов, влияющих на функцию эндотелия при СД (неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, дислипидемия), которые не подвергались корреляции в нашем исследовании.

Почему так важна коррекция жесткости артерий?

В норме по здоровым эластичным сосудам ПВ распространяется медленно, отраженная волна (Rw — рис. 3) возвращается в аорту в период диастолы, обеспечивая адекватную реперфузию миокарда. При повышении жесткости скорость ПВ возрастает, и Rw достигает сердца до закрытия аортального клапана в период систолы, следствием чего становится: 1) повышение САД и посленагрузки на миокард, 2) снижение

ДАД и субэндокардиальная ишемия, 3) повышение ПАД [5, 25].

В настоящее время повышение ПАД рассматривается в качестве прямого клинического эквивалента жесткости артерий и независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии. Это убедительно продемонстрировано результатами Framingham Heart Study [26], показавшего, что риск ИБС прогрессивно возрастает не только с повышением уровня САД, но и по мере снижения ДАД при любом уровне САД. При этом максимальный риск отмечался у пациентов с наибольшим САД и наименьшим ДАД, т.е. высоким ПАД. Эти данные согласуются с результатами исследования PROCAM, изучавшего факторы риска ИБС у 5389 мужчин в 10-летнем проспективном наблюдении. Риск рассчитывали при повышении АД на каждые 10 мм рт. ст. Показатели САД, ДАД и ПАД оценивались отдельно. В старшей возрастной группе ≥ 60 лет отмечалось наибольшее повышение риска ИБС на 25%, связанное с повышением ПАД, которое превышало по своей значимости влияние САД и ДАД [27].

Таким образом, жесткость артерий является значимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии, а ее коррекция может иметь важнейшее значение с точки зрения органопротекции.

В наше исследование были включены пациенты СД2 старшей возрастной группы (средний возраст $65,2 \pm 6,9$ года), с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, избыточной массой тела или ожирением и макрососудистой патологией (ИБС) почти у 50% пациентов, что определяет их в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия у таких пациентов должна быть направлена не только на коррекцию АД, но и, по возможности, обладать дополнительными вазопротективными свойствами, влияющими на профилактику сосудистых осложнений и снижение сердечно-сосудистого риска.

По данным литературы, адекватная антигипертензивная терапия способствует регрессу жесткости артерий, однако в большинстве случаев это является непрямым эффектом снижения уровня АД [28]. В отличие от многих препаратов, иАПФ рамирил убедительно доказал антиатеросклеротические и органопротективные свойства, независимые от влияния на уровень АД, и достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности по данным крупных международных исследований [23, 24].

Исследование HOPE [23] включало 9297 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском — перенесенным ИМ, стенокардией, периферическим атеросклерозом или СД в сочетании, по крайней мере, с еще одним сердечно-сосудистым фактором риска. В результате длительной (в среднем 4,5 года) терапии рамирилом отмечалось достоверное снижение тяжелых сердечно-сосудистых исходов, в том числе: комбинированной конечной точки — на 22%, инфаркта — на 20%, инсульта — на 32%, смерти от сердечно-сосудистых причин — на 26%, оперативных вмешательств по реваскуляризации — на 15%, остановки сердца — на 37%, сердечной недостаточности — на 23% и осложнений СД — на 16%. Поскольку среднее снижение АД на фоне терапии рамирилом было незначительным (САД и ДАД на 3 и 2 мм рт. ст., соответственно) и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось в равной степени у пациентов с нормальным АД и АГ, эффект был расценен как собственное вазопротективное действие препарата. Прямым подтверждением данного вывода стали результаты субисследования SECURE, в котором в динамике оценивалась толщина интима-медиа сонных артерий у 732 пациентов. На фоне терапии рамирилом было выявлено достоверное уменьшение риска прогрессирования атеросклероза (на 37% по сравнению с группой плацебо), независимое от степени снижения АД.

В исследовании ONTARGET [24] — самом крупном проекте по сравнительной эффективности средств, блокирующих РАС, включившем 25 620 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, рамирил подтвердил свою высокую эффективность в отношении достоверного снижения риска сердечно-сосудистых катастроф, не уступающую более новому классу препаратов — БРА-II.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что включение препарата Амприлан (рамирил, KRKA) в комплекс антигипертензивной терапии у больных СД2 и АГ с неудовлетворительным контролем АД на предшествующей многокомпонентной терапии, с высоким сердечно-сосудистым риском, обеспечивает не только достижение целевого уровня АД у 44% пациентов, но и достоверное улучшение параметров, характеризующих жесткость артерий — времени изгнания [T (Ед/мс)] и индекса аугментации [AIx (%)], что свидетельствует о дополнительных вазопротективных свойствах этого иАПФ.

Литература

1. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. — 2007. — № 28. — P. 88–136.
2. Stehouwer C.D., Ferreira I. Diabetes, lipids and other risk factors / In: Safar ME, O'Rourke MF (eds) Arterial stiffness in hypertension. Elsevier, London. — 2006. — P. 427–456.
3. Luscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system // Heart. 2000. — № 84 (Suppl. I). — P. 20–22.
4. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur Heart J. — 2006. — № 27. — P. 2588–2605.
5. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // Circulation. — 2003. — № 107. — P. 2864–2869.
6. Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // Diabetes Res Clin Pract. — 2003. — № 59. — P. 153–161.

7. Hermans M.M., Henry R., Dekker J.M. et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – № 18. – P. 1942–1952.
8. Rema M., Mohan V., Deepa R., Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2) // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 1962–1967.
9. Yokoyama H., Aoki T., Imahori M., Kuramitsu M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity // *Kidney Int.* – 2004. – № 66. – P. 448–454.
10. Yokoyama H., Hirasawa K., Aoki T., Ishiyama M., Koyama K. Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy // *Diabet Med.* – 2003. – № 20. – P. 942–945.
11. Smith A., Karalliedde J., De Angelis L., Goldsmith D., Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – № 16. – P. 1069–1075.
12. Cameron J.D., Bulpitt C.J., Pinto E.S., Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 2133–2138.
13. Atabek M.E., Kurtoglu S., Pirgon O., Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2006. – № 74. – P. 33–40.
14. Schram M.T., Chaturvedi N., Fuller J.H., Stehouwer C.D. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study // *J Hypertens.* – 2003. – № 21. – P. 2035–2044.
15. Ohnishi H., Saitoh S., Takagi S. et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu Study // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 437–440.
16. Schram M.T., Henry R.M., van Dijk R.A. et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study // *Hypertension.* – 2004. – № 43. – P. 176–181.
17. Li S., Chen W., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study // *Atherosclerosis.* – 2005. – № 180. – P. 349–354.
18. Ahluwalia N., Drouet L., Ruidavets J.B. et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample // *Atherosclerosis.* – 2006. – № 186:345–353.
19. Safar M.E., Thomas F., Blacher J. et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – № 47. – P. 72–75.
20. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes // *JAMA.* – 1990. – № 263. – P. 2893–2898.
21. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function // *Circulation.* – 2002. – № 106. – P. 2085–2090.
22. Azra M., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *JRAAS.* – 2004. – № 5(3). – P. 102–8.
23. Kennedy J., Mogensen C.E., Ball S.G. et al. What is the relevance of the HOPE study in general practice // *Int. J. Clin. Practice.* – 2001. – № 55. – P. 449–457.
24. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N Engl J Med.* – 2008. – № 358. – P. 1547–1559.
25. Stehouwer C.D.A., Henry R.M.A., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease // *Diabetologia.* – 2008. – № 51. – P. 527–539.
26. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., Larson M.G., Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1999. – № 100. – P. 354–360.
27. Assmann G., Cullen P., Evers T. et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 26(20). – P. 2120–2126.
28. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2003. – № 1. – P. 65–78.

Викулова О.К.

старший научный сотрудник отделения диабетической нефропатии с группой гемодиализа Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru