

## Макрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа

С.В. Кудрякова, Ю.И. Сунцов

Эндокринологический научный центр  
(дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа является одной из основных проблем здравоохранения в большинстве развитых стран мира. Обусловлено это многими причинами: во-первых, показатели распространенности и частоты СД 2 типа среди населения в возрасте старше 40 лет достаточно высоки и продолжают расти; во-вторых, в последние годы зафиксирована тенденция к росту этих показателей и в молодых возрастных группах. Поэтому в настоящее время создалась ситуация, которую многие диabetологи расценивают как эпидемию СД 2 типа [3, 8, 23].

Актуальность проблемы СД 2 типа определяется и трудностями его своевременной диагностики и лечения. Так, в США на каждый случай диагностированного СД 2 типа приходится один случай недиагностированного диабета. СД 2 типа развивается постепенно, часто без выраженной симптоматики, и диагноз, как правило, ставится лишь через 4-7 лет от начала заболевания [23]. К этому времени у большинства больных выявляются и специфические осложнения СД [1, 23]. Эти осложнения СД являются основной причиной инвалидизации и более высокой смертности больных. Объем материальных затрат на лечение больных с СД 2 типа будет определяться распространенностью и частотой развития осложнений.

Хронические (поздние) осложнения СД подразделяются на микроангиопатии и макроангиопатии. Среди макроангиопатий в соответствии с локализацией и клиническими проявлениями можно выделить: поражения сосудов сердца (ИБС, инфаркт миокарда); поражения периферических сосудов, в том числе и нижних конечностей (хроническое окклюзионное заболевание артерий нижних конечностей, гангрена); поражения сосудов мозга (острое — инсульт и хроническое нарушение мозгового кровообращения). Макроангиопатии являются причиной смерти 80-87% больных с СД 2 типа; в 75% случаев причиной смерти является ИБС, в остальных случаях — инсульт и поражения периферических сосудов нижних конечностей. Таким образом, макроангио-

патии в значительной степени определяют тяжесть СД и их влияние на смертность больных значительно выше, чем наличие микроангиопатий [52].

В данном обзоре освещены наиболее важные с эпидемиологической точки зрения проблемы таких осложнений СД, как ИБС, хроническое окклюзионное заболевание артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), инсульт.

Эпидемиологическая характеристика ИБС при СД 2 типа. Во многих исследованиях, проведенных в 70-80-х годах, было установлено, что распространенность ИБС среди больных СД в 2-4 раза выше, чем в общей популяции; частота ИБС у мужчин с СД в 2 раза, а у женщин в 3 раза превышала частоту ИБС у лиц без нарушений углеводного обмена [1, 38, 42]. К сожалению, в большинстве этих исследований не учитывался тип СД. Позже установлено, что показатели распространенности ИБС при СД 2 типа значительно превышают таковые не только в общей популяции, но и среди больных с СД 1 типа [2, 41]. Исследование в Финляндии показало, что распространенность стенокардии среди больных СД 2 типа составила 44,2% при 19,9% среди лиц без нарушений углеводного обмена [42]. Согласно данным регистра в Москве, распространенность ИБС среди больных СД 2 типа (50,2%) была достоверно выше, чем при 1 типе диабета (10,1%) [2]. Подобные результаты получены и при анализе данных регистра СД в Праге. Отмечено, что показатели распространенности стенокардии среди больных СД 2 типа женщин превышали таковые среди мужчин (46,6 и 36,5% соответственно) [41]. В других исследованиях распространенность ИБС среди мужчин и женщин с СД 2 типа практически не различалась [38, 42]. Таким образом, в отличие от общей популяции риск развития ИБС при СД 2 типа у женщин такой же или даже выше, чем у мужчин.

Не во всех популяциях ИБС занимает первое место по распространенности макроангиопатий у больных СД 2 типа. В некоторых популяционных группах ИБС является довольно редким осложнением.

Проведенное ВОЗ межнациональное исследование сосудистых поражений при диабете выявило низкие значения распространенности и смертности от ИБС среди больных СД 2 типа среднего возраста в Токио, Гон-Конге и индейцев Пима в Аризоне. Так, распространенность ИБС среди больных СД 2 типа в Токио и Гон-Конге составила 5-9%, среди индейцев Пима – 9% [15]. Смертность от ИБС в Токио среди мужчин с СД 2 типа составила 32%, среди женщин 0%, в то время как в Лондоне эти показатели были 67% у мужчин и 47% у женщин [24]. Смертность от ИБС у индейцев Пима составила всего 2,5%. Эта популяция отличается высокой распространенностью СД 2 типа. У большинства больных имеются такие факторы риска развития ИБС, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, ожирение, нефропатия [52]. В популяции индейцев Пима наблюдаются низкие значения распространенности ИБС и низкая смертность от ИБС, что представляет особый интерес.

Различия в распространенности ИБС в популяционных группах больных 2 типом СД связывают с тем, что определенные факторы, например, инсулинорезистентность, характеризующие состояние «предиабета», не инициируют развитие атеросклероза, а лишь способствуют его дальнейшему прогрессированию. В популяциях, где наличие атеросклероза сосудов является относительно редким (индейцы Пима, японцы в Токио, китайцы в Гон-Конге), СД, очевидно, не оказывает влияния на быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений [52].

Среди факторов риска развития ИБС, как и других диабетических макроангиопатий, можно выделить «классические» (общие) и специфические факторы риска. К общим факторам можно отнести артериальную гипертензию (АГ), ожирение, дислипидемии (ДЛП), курение, гиподинамию, отягощенную наследственность. Дополнительными (специфическими) факторами риска при СД являются хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия / инсулинорезистентность, изменения реологических свойств крови и архитектоники сосудов, нефропатия [1]. Высокие показатели распространенности и смертности больных 2 типом СД от ИБС обусловлены влиянием общих, «классических» факторов риска, а не влиянием гипергликемии или длительности СД. Результаты обследования мужчин в возрасте 35-57 лет, проведенного 20 медицинскими центрами США, показали, что высокие значения смертности от ИБС у мужчин с СД сохраняются даже после учета влияния всех «классических» факторов риска [52]. Гипергликемия – один из основных факторов риска развития микрососудистых осложнений СД, однако данные о взаимосвязи гипергликемии и риска развития ИБС весьма противоречивы. Риск ИБС снижается у больных 1 типом СД с хорошей компенсацией углеводного обмена [14], но в исследовании University Group Diabetes Program не выявлено существенных различий в смертности от ИБС между пациентами со 2 типом СД, находившимися на интенсифицированной инсулинотерапии с хорошими показателями

компенсации, и пациентами на диете, у которых показатели компенсации углеводного обмена были неудовлетворительными. Другое исследование по изучению влияния степени компенсации углеводного обмена на развитие осложнений при СД 2 типа показало, что в группе больных, получавших интенсифицированную терапию, риск развития ИБС даже возрос по сравнению с группой на традиционной терапии инсулином [11].

Данные эпидемиологических и клинических исследований разноречивы. Слабая положительная корреляционная связь между уровнем гликемии и смертностью от ИБС обнаружена в двух когортных исследованиях [39, 52]. Высокие уровни гликемии ассоциировалось с высоким риском смерти от ИБС даже после учета других факторов риска [53]. Подобные результаты получены и в 7-летнем проспективном исследовании в Финляндии: высокие значения гликемии натощак у больных 2 типом СД коррелировали с увеличением риска смерти от ИБС в 2 раза [27]. В ходе наблюдения за 3035 больными с СД 2 типа в течение 10 лет установлено, что риск развития ИБС был выше у больных с высокими показателями гликированного гемоглобина и уровнем гликемии натощак [50]. Не отмечено связи гликемии с распространенностью ИБС у 1539 больных СД 2 типа [32].

Разноречивость этих данных, вероятно, обусловлена комплексом взаимовлияния гипергликемии и других факторов риска развития ИБС. Гипергликемия может оказывать непосредственное прямое воздействие на процессы атерогенеза и/или тромбогенеза.

В исследованиях на культурах клеток показано, что высокие концентрации глюкозы могут ингибировать репликацию клеток эндотелия и нарушать его восстановление после повреждения. Гипергликемия также может приводить к гликозилированию коллагена или других белков, что может вызвать изменение эластичных свойств сосудистой стенки. Гипергликемия при СД также ассоциируется с другими специфическими факторами.

Стабильно высокие уровни гликемии при СД 2 типа требуют назначения инсулинотерапии. Это позволило сделать заключение о том, что именно уровень инсулинемии в большей степени, чем гликемия, связан с высоким риском развития ИБС у больных СД [43]. Не только экзогенная, но и эндогенная гиперинсулинемия, может способствовать ускорению процессов атерогенеза [52]. Обнаружена прямая зависимость риска развития ИБС от уровня инсулина в крови у больных СД 2 типа [28, 40, 42]. Повышенный уровень инсулина в плазме расценивается как фактор риска ИБС и у лиц, не страдающих диабетом [42,55]. Гиперинсулинемия является одним из проявлений «метаболического синдрома» (синдрома инсулинорезистентности, Х-синдрома).

Взаимосвязь этих факторов сложна, и нет четкого объяснения, каким образом повышенный уровень инсулина в крови потенцирует воздействие других факторов риска ИБС или непосредственно влияет на развитие болезни.

Диабетическая нефропатия является одним из важных факторов риска ИБС у больных 2 типом СД. Показана прямая зависимость между повышенным риском ИБС и наличием микроальбуминурии или протеинурии у больных СД 2 типа [19, 29].

Наблюдения в течение 5 лет за больными СД 2 типа в Дании показали, что смертность от ИБС в расчете на 1000 человек в год составила 39,3, 23,2 и 9,4% у больных с выраженной протеинурией, микроальбуминурией и нормоальбуминурией соответственно [19]. Исследование в Италии показало, что уровень экскреции альбумина был независимым фактором риска ИБС у больных с СД 2 типа [29]. В Финляндии обнаружена ассоциация микроальбуминурии с ИБС у мужчин с СД 2 типа; сочетание ИБС и микроальбуминурии являлось основным предиктором смерти больных 2 типом СД [22].

Чем обусловлен повышенный риск развития ИБС у больных с диабетической нефропатией, пока недостаточно ясно. Некоторые авторы полагают, что определенную роль играет плохая компенсация углеводного обмена, которая способствует генерализованному поражению сосудов и развитию как микроангиопатий, в частности, нефропатии, так и макроангиопатий – ИБС [16]. Повышенный риск развития ИБС у больных с диабетической нефропатией связывают с наличием у них инсулинорезистентности, АГ и ДЛП; эти нарушения у больных с нефропатией более выражены, чем у пациентов без нее [20]. Нельзя исключить и влияние генетических факторов; имеется наследственная предрасположенность к развитию нефропатии и ИБС, эти осложнения СД часто обнаруживаются у одного и того же больного [44].

Из «классических» факторов риска развития ИБС мы остановимся на наиболее значимых – АГ и ДЛП.

Распространенность АГ среди больных 2 типом СД велика. В Лондоне распространенность АГ среди больных СД 2 типа у мужчин старше 55 лет была 43%, у женщин – 52% [18]. В других исследованиях значения распространенности АГ среди больных 2 типом СД колебались в пределах 44–61,9% [2, 41]. Результаты исследования в Дрездене показали, что АГ имела у 53% больных с СД 2 типа, в то время как в общей популяции того же возраста АГ обнаруживалась лишь в 17,3% [21].

Данные проспективных наблюдений за больными СД 2 типа показали, что уровень АД может быть предиктором развития макрососудистых осложнений и смерти [4, 18]; наибольшее значение имели показатели систолического давления. Повышение систолического давления на 10 мм рт.ст.

повышало риск развития ИМ на 13%, инсульта – на 23% даже после учета влияния всех остальных факторов [4].

Механизмы влияния АГ на развитие макрососудистых поражений при СД обсуждаются; первичная роль АГ еще не ясна. Клинически доказано, что снижение повышенных цифр АД ассоциируется с уменьшением числа инсультов, случаев сердечной недостаточности и улучшением периферического кровотока.

Наиболее частыми нарушениями липидного обмена при 2 типе СД являются повышение уровня общих триглицеридов (ТГ), триглицеридов липопротеидов очень низкой плотности (ТГ ЛПОНП) и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [26]. Более 40% больных СД 2 типа имеют умеренную или достаточно выраженную гипертриглицеридемию (ГТГ), из них у 25% больных отмечается снижение уровня ХС ЛПВП [12]. Установлено, что ГТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, является более сильным, чем гиперхолестеринемия, предиктором развития атеросклеротических изменений в сосудах при СД 2 типа [25–27]. Проспективные наблюдения за больными СД 2 типа в Англии и Финляндии показали, что при низких уровнях ХС ЛПВП и высоких уровнях ТГ риск развития ИБС и смерти от нее возрастал в 2 раза [27, 50]. В публикациях последних лет описываются изменения структуры липопротеидов у больных СД 2 типа: в ЛПНП отмечается повышенное содержание ТГ, в ЛПОНП – холестерина, определяется повышение уровня апо-В в ЛПНП и появление небольших и плотных частиц ЛПНП [10, 26]. Полагают, что эти изменения, а также гликозилирование липопротеидов могут приводить к нарушению их взаимодействия с рецепторами и таким образом способствовать ускоренному атерогенезу.

Эпидемиологическая характеристика ХОЗАНК при СД 2 типа. ХОЗАНК является одним из основных осложнений СД 2 типа [1, 9]. ХОЗАНК приводит к перемежающейся хромоте, гангрене и ампутации нижних конечностей. Около 50% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится при СД; большая их часть приходится на больных СД 2 типа [1, 9, 47, 52].

Распространенность ХОЗАНК среди больных СД выше, чем в популяции в целом [7, 25, 51].

Исследование в Голландии показало, что распространенность ХОЗАНК среди больных СД составила 20,9%, среди лиц без нарушений углеводного обмена – 7,0% [7]. Сравнительный анализ показателей распространенности ХОЗАНК среди больных СД 1 и 2 типа проводился некоторыми авторами. Согласно данным регистра в Праге, распространенность ХОЗАНК среди больных СД 2 типа не отличалась от таковой среди больных 1 типом и составила 8,4% у мужчин и 3,1% у женщин [41].

В Москве распространенность ХОЗАНК среди больных СД 2 типа составила 9,3% у мужчин и 6,6% у женщин (достоверных различий с показателями в группе больных 1 типом не обнаружено) [2]. В Великобритании распространенность ХОЗАНК у больных СД 2 типа составила 23,5%, при 1 типе – 8,7%, однако после учета возраста больных достоверных различий в распространенности ХОЗАНК между больными с СД 1 и 2 типа обнаружено не было [51]. В Германии распространенность ХОЗАНК возрастает по мере увеличения длительности СД, особенно у больных СД 2 типа старше 50 лет [25]. Такие же данные были получены при обследовании больных 2 типом СД в Рочестере, Миннесота; на момент установки диагноза СД признаки ХОЗАНК имелись у 8% больных, при длительности СД 10 лет – у 15% и более 20 лет – у 45% [33].

Показатели распространенности ХОЗАНК среди больных СД 2 типа варьируют в различных этнических популяциях. Распространенность ХОЗАНК среди больных 2 типом СД на юге Индии составила всего 3,9% и была значительно ниже, чем в европейских странах [36]. В Японии также зафиксированы более низкие, чем в Западной Европе, показатели распространенности ХОЗАНК среди больных СД 2 типа [46].

Исходом ХОЗАНК часто является ампутация нижних конечностей. Согласно данным проспективного исследования в Шотландии, частота ампутаций у больных СД 2 типа была 248 на 100 тыс. человек за 1 год, у лиц без СД – 20 на 100 тыс. Риск ампутации нижних конечностей у больных СД в 12 раз выше, чем в популяции [37]. У больных с СД 2 типа и ХОЗАНК значительно повышается риск преждевременной смерти. Наличие ХОЗАНК является своего рода «маркером» генерализованного атеросклеротического поражения сосудов, в первую очередь коронарных артерий и сосудов мозга. Больные с ХОЗАНК в 2-4 раза чаще страдают ИБС, чаще у них развивается инсульт. Исследования в США и Германии показали, что наличие у больных диабетом ХОЗАНК является значимым предиктором развития летального исхода при инфаркте миокарда или инсульте [9, 25].

Факторы риска развития ХОЗАНК у больных с СД 2 типа такие же, как и факторы риска ИБС. У больных СД 2 типа и ХОЗАНК часто выявляются известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: АГ, курение и центральное ожирение [52]. Для больных СД 2 типа характерно наличие нескольких факторов риска развития атеросклероза, ассоциированных с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Взаимосвязь между СД и ХОЗАНК может быть опосредована через влияние длительно существующей гипергликемии [25, 51]. В

Голландии показано, что частота ХОЗАНК достоверно ассоциируется с уровнем HbA<sub>1c</sub>, гликемией натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой [7]. В Швабинге в течение 9 – летнего наблюдения за 125 больными СД 2 типа установлено, что ХОЗАНК развился у 24 больных, в то время как у 101 пациента признаков заболевания за этот период не было. Больные, у которых в последующем развился ХОЗАНК, были старше по возрасту, чаще находились на инсулинотерапии, имели более высокие показатели систолического АД; у них чаще обнаруживались нарушения липидного обмена и плохие показатели компенсации углеводного обмена. Мультифакторный анализ показал, что только повышенные значения систолического АД и низкий уровень ХС ЛПВП являлись достоверными предикторами развития ХОЗАНК [25]. Тесная взаимосвязь ДЛП с развитием ХОЗАНК у больных с СД 2 типа установлена в других исследованиях [36, 46, 51].

Существенную роль в развитии ХОЗАНК при СД 2 типа играет диабетическая нефропатия [35, 46]. Обследование 80 больных СД 2 типа с наличием или отсутствием протеинурии показало, что распространенность ХОЗАНК среди пациентов с макроальбуминурией составила 40%, с микроальбуминурией – 27,2%, нормоальбуминурией – 7,8%; у больных с протеинурией были более высокие значения АД и ТГ и низкие-ХС ЛПВП [35].

Взаимосвязь между диабетической нефропатией и развитием атеросклероза сложна и не может быть объяснена только повышением АД и уровня липидов в крови. Однако, учитывая тот факт, что значения микроальбуминурии могут уменьшаться при снижении АД и гликемии, компенсация обменных нарушений при СД 2 типа является наиболее эффективным методом профилактики и терапии атеросклеротических осложнений.

Эпидемиологическая характеристика инсульта при СД 2 типа. Развитие инсульта, в основном ишемического, заканчивается смертью у 10-14% больных СД 2 типа [30, 45]. Инсульт при СД 2 типа развивается в 2 раза чаще, чем в популяции, протекает более тяжело, чаще приводит к инвалидизации, у больных СД отмечается и большая частота повторных инсультов [6, 30, 48].

В Москве частота инсульта при СД 2 типа составила 9,6% и достоверно превышала таковую у больных с СД 1 типа [2]. По данным регистра в Праге, частота инсульта у больных с СД 2 типа составила 7,7% и не различалась среди мужчин и женщин [41]. В других исследованиях значения частоты ишемического инсульта у больных СД 2 типа колебались в пределах 2,6-8,1% [13, 54].

Риск развития инсульта при СД 2 типа у женщин в 4,3-5,8 раза, а у мужчин в 3,7-4,1 раза выше, чем

у лиц без нарушений углеводного обмена [12, 48]. Проспективное наблюдение за больными СД 2 типа в Швеции в течение 8 лет показало, что частота инсультов у них за этот период составила у мужчин 1000, у женщин 757 на 100 тыс. населения. У лиц без СД частота инсульта за тот же период составила у мужчин 247, у женщин 152 на 100 тыс. населения. Смертность от инсульта у больных СД женщин была в 5,1, а у мужчин с СД в 4,4 раза выше, чем у женщин и мужчин без нарушений углеводного обмена [48]. В США частота инсульта у больных СД 2 типа в среднем составляла 5,8 на 1000 человек в год, тогда как в общей популяции была 1,51 на 1000 человек в год [17].

В развитии поражений сосудов мозга при СД 2 типа играют роль факторы, которые способствуют развитию атеросклеротических изменений в сосудах и в общей популяции. Однако значимость отдельных «классических» факторов риска у больных СД отличается от таковой у лиц без нарушений углеводного обмена. Согласно данным D. Bell [6], наличие ожирения, ДЛП или курение не являются самостоятельными факторами риска развития инсульта у больных СД, хотя наличие инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии, диабетической нефропатии (протеинурии), АГ могут расцениваться как независимые факторы риска развития инсульта у больных СД 2 типа [6, 31, 34, 54].

7-летнее наблюдение за 1056 больными с СД 2 типа показало, что частота инсульта составила у больных без протеинурии 7,2%, с умеренно выраженной протеинурией — 11,1%, с выраженной протеинурией — 23,0% [34]. Такое же наблюдение за больными со 2 типом СД показало, что подъем систолического АД даже на 10 мм рт.ст. повышал риск развития инсульта на 23% [4]. В другом исследовании у больных со 2 типом СД на фоне нелеченной АГ инсульт развился в 29% случаев, при медикаментозно-компенсированной АГ — у 8,9% больных [54].

Разноречивы сведения о влиянии степени компенсации углеводного обмена (гликемии) на развитие ишемического инсульта у больных СД 2 типа [6, 30]. В отличие от частоты микроангиопатий, при которых доказано положительное влияние компенсации углеводного обмена на замедление и даже приостановку процессов в сосудах, при макроангиопатиях четких доказательств не получено. Риск развития ишемического инсульта у больных СД 2 типа может быть ниже, инсульт протекает менее тяжело при компенсации углеводного обмена [30, 31]. У 198 больных СД не было найдено связи между уровнем HbA1 и риском развития инсульта [5, 6]. Не обнаружено достоверной связи между степенью

компенсации углеводного обмена и развитием инсульта и при обследовании 3776 больных СД 2 типа [13]. Диабетологи едины в оценке значимости инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии как факторов риска развития ишемического инсульта при СД [17, 31, 40]. В исследовании [17], в котором не выявлено связи между гликемией натощак и риском развития инсульта, обнаруживалась тесная ассоциация между высокими уровнями инсулина натощак и высоким риском развития инсульта, даже у лиц без СД.

Таким образом, инсулинорезистентность, повышение уровня инсулина натощак увеличивают риск развития инсульта. Влияние инсулинорезистентности/гиперинсулинемии на процессы атерогенеза может быть опосредованным через развитие ДЛП, ожирение, АГ [40].

Инсулинорезистентность оказывает влияние и на реологические свойства крови у больных СД 2 типа. Высокие уровни инсулина и проинсулина способствуют повышенной выработке ингибитора-1 активатора плазминогена, что ведет к снижению фибринолитической активности крови [49]. В сочетании с повышенной склонностью к агрегации тромбоцитов, гиперфибриногенемии и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа это ведет к развитию тромбозов и ишемическому инсульту.

Становится понятным объем материального ущерба, который наносит СД 2 типа и его макрососудистые осложнения обществу. Профилактика должна начинаться до развития заболевания [52]. Первый этап — профилактические вмешательства на стадии предиабета, когда уже имеются явления инсулинорезистентности, АГ и другие факторы риска развития макроангиопатий. На этом этапе превентивными мерами могут быть изменение образа жизни (уменьшение потребления высококалорийной пищи и снижение массы тела, повышение физической активности), а также применение пероральных препаратов, которые бы улучшали чувствительность тканей к инсулину. Второй этап — профилактические вмешательства на стадии нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа, выявленных при проведении теста толерантности к глюкозе. Когда имеется явная клиническая симптоматика СД 2 типа, профилактическое вмешательство должно быть направлено на уменьшение числа факторов риска макрососудистых осложнений и достижение стабильных показателей компенсации углеводного обмена.

## Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию.- М., 1998.
2. Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г., Сунцов Ю.И. // Пробл. эндокринол.- 1995.-№4.-С.8-11
3. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В.// Пробл. эндокринол.- 1993.-№6.- С.9-11
4. Adler A., Stratton I., McElroy H. et al // Abstracts of 59th Annual Scientific Sessions of ADA.-San Diego, CA, 1999.- Abstr.0063
5. Alter M., Lai S., Friday G. et al. // Stroke.-1997.-Vol.28.-P.1153-1157
6. Bell D.S.// Diabetes Care.-1994.-Vol.17.-P.213-219
7. Beks P.J., Mackaay A., de Neeling J. et al.//Diabetologia.-1995.- Vol.38.-P.86-96
8. Black S., Jakobi P., Rush R. et al. // Ethn.Dis.-1999.-Vol.9.-P.22-32
9. Brand F., Abbott R., Kannel W. // Diabetes.-1989.-Vol.38.-P.504-509
10. Carpentier A., Lewis G. // Can. J. Diabetes Care.-1998.-Vol.24.-P.28-38
11. Colwell J. // Ann. Intern. Med. - 1996.-Vol.124.-P.131-135
12. Currie C., Morgan C., Gill L. et al.//Stroke.-1997.-Vol.28.-P.1142-1146
13. Davis T., Millus H., Stratton I. et al.// Arch.Intern.Med.-1999.-Vol.24.- P.1097-1103
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // Am. J. Cardiol.- 1995.-Vol.75.-P.894-903
15. Diabetes Drafting Group. //Diabetologia.-1985.-Vol.28.-P.615-640
16. Deckert N., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al.// Diabetologia.-1989.-Vol.32.-P.219-226
17. Folsom A., Rasmussen M., Chambless L. et al. // Diabetes Care.-1999.- Vol.22.-P.1077-1083
18. Fuller H., Stevens L. // J. Hum. Hypertens.-1991.-Vol.5.-P.237-243
19. Gall M., Borch-Jochensen K., Hougaard P. et al. // Diabetes.-1995.- Vol.44.- P.1303-1309
20. Groop L., Ekstrand A., Forsblom C. // Diabetologia.-1993.- Vol.36.- P.642-647
21. Hanefeld M., Schulze J., Fischer S. et al. // Monorg. Atheroscler.- 1985.-Vol.13.-P.98-103
22. Hanninen J., Takale J., Keinanen-Kiukkauniemi S. // Diabet. Res. Clin.- 1999.-Vol.43.- P.121-126
23. Harris M. // Diabetes Care.-1998.-Vol.21.- P.518-524
24. Head J., Fuller J. // Diabetologia.-1990.-Vol.33.- P.477-481
25. Janka H., Becker A., Muller R. // Diab. Stoffw.-1993.-Vol.2.- P.68-72
26. Laakso M. // J.Diabet.Compl.-1997.-Vol.11.- P.137-141
27. Lehto S., Ronnema T., Haffner S. et al. // Diabetes.-1997.-Vol.46.- P.1354-1359
28. Lindner J., Schmechel H., Honefeld M. et al. //Z. Gesamte Inn. Med.- 1992.-Vol.47.-P.246-250
29. Lunetta M., Infantone L., Calogero A., Infantone E. // Diab. Res. Clin. Pract.-1998.-Vol. 40.- P.45-51
30. Mankovsky B., Metzger B., Molitch M., Biller J. // J. Diabet. Compl.- 1996.-Vol.10.-P. 228-242
31. Matsumoto K., Miyake S., Yano M., Ueki Y. et al. // Diabetes Care.- 1999.-Vol.22.-P.1191-1195
32. Meigs J., Singer D., Sullivan L. et al.//Am. J. Med.-1997.-Vol.102.- P. 38-47
33. Melton L., Macken K., Palumbo P., Elveback L. // Diabetes Care.-1980.- Vol.3.-P.650-654
34. Miettinen H., Haffner S., Lehto S. et al. // Stroke.-1996.-Vol.27.- P. 2033-2039
35. Migdalis I., Dimakopoulos N., Kaerti A., Nolis A. et al. // Int. Angiol.- 1994.-Vol.13.- P. 229-232
36. Mohan V., Premalatha G., Sastry N. // Diabet. Res. Clin. Pract. - 1995.- Vol.27.-P.235-240
37. Morris A., McAlpine R., Steinke D. et al. // Diabetes Care.-1998.- Vol.21.- P.738-743
38. Morici M., Di Marco A., Sestito D. et al. // J. Diab. Compl.-1997.- Vol.11.- P.268-273
39. Moss S., Klein R., Klein B. et al. // Arch. Intern. Med.-1994.-Vol.154.- P.2473-2479
40. Mozersky R., Bahl V., Patel H. et al.// J. Am. Oseopath. Assoc.-1996.- Vol.96.-P.591-596
41. Perusicova J., Neuwrit K. // Epidemiology of Diabetes Mellitus in Prague.- Prague, 1992.- P.27-89
42. Pyorala K. // Prevention and Treatment of Diabetes Late Complications.- Berlin; New York, 1989.- P.151-158
43. Ronnema T., Laakso M., Puukka P et al. // Atherosclerosis.-1988.- Vol.8.- P.237-244
44. Ruiz J. // Diabetes Metab.-1997.-Vol.23.-Suppl.2.- P.57-63
45. Sasaki A., Behara M., Horiuchi N. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract.- 1996.-Vol.34.-P.47-55
46. Seki J., Ohashi M., Sato T. et al. // Tohoku J. Exp.-1983.-Vol.141.- Suppl.- P.499-506
47. Scot E., Klein R., Klein B. // Diabetes Care.-1999.-Vol.22.- P.951-959
48. Stegmayr B., Asplund K. // Diabetologia.-1995.-Vol.38.- P.1061-1068
49. Sobel B. // Am. J. Cardiol.-1999.-Vol.8.- P.377-417
50. Turner R., Miller H., Neil H. et al. // B.M.J.-1998.-Vol.136.-P.823-828
51. Walters D., Gatling W., Mullee M., Hill R. // Diabet.Med.-1992.-Vol.9.- P.710-715
52. Warram J., Kopczynski J., Janka H., Krolewski A. // Endocrinol. Metabol.Clin.- 1997.-Vol.26.- P.165-188
53. Wei M., Gaskill S., Haffner S., Stern M. // Diabetes Care.-1998.- Vol.21.-P.1167-1172
54. Yoshinari M., Kaku R., Iwase V. et al. // J. Diabet. Compl.-1997.- Vol.11.- P.9-14
55. Zavaroni I., Bonini L., Gasparini P. et al. // Metabolism.-1999.-Vol.48.- P.989-994