

ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИМЕНЯЕМЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Мравян С.Р., Калинин А.П.
МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского

В связи со старением населения экономически развитых стран наблюдается существенный рост как случаев артериальной гипертензии (АГ), так и инсулин-независимого сахарного диабета (ИНСД). По данным ряда исследователей 35-75% осложнений диабета со стороны сердечно-сосудистой системы или почек могут быть связаны с АГ [1, 17, 24, 25, 49]. АГ наблюдается у лиц, страдающих сахарным диабетом, в 2 раза чаще по сравнению с другими группами людей [4, 19, 49]. Важное значение в развитии обоих заболеваний имеют образ жизни и наследственность. АГ способствует также развитию диабетической ретинопатии, основной причиной слепоты в США [19]. Исходя из этих соображений, АГ и сахарный диабет как можно раньше должны быть диагностированы и активно лечены.

У большинства больных ИНСД, составляющих около 90% лиц с сахарным диабетом и АГ, отмечается эссенциальная гипертензия [19, 25]. Диабетическая нефропатия встречается у трети больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и у 20% - с ИНСД, являясь важным патогенетическим фактором в развитии АГ. АГ, сочетающаяся с диабетической нефропатией, характеризуется задержкой жидкости и натрия, повышением общего периферического сопротивления. Для больных сахарным диабетом характерно развитие систолической АГ, а присоединение автономной нейропатии обуславливает редкую встречаемость у них ортостической гипотензии [19, 25, 48].

Механизмы патогенеза сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом с АГ могут быть представлены следующим образом:

1. Увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов;
2. Аномалии свёртывающей системы;
3. Патология липопротеидов;
4. Эндотелиальная дисфункция;
5. Инсулиноподобный фактор роста-1 и сосудистая сократимость;
6. Влияние гипергликемии на сосудистые аномалии при сахарном диабете и АГ [24].

У пациентов с сахарным диабетом во многом сходны нарушения гемодинамики в сосудах почек и системного кровообращения [60]. Показана общность функциональных и морфологических изменений в микроциркуляции сетчатки и клубочков почек. Появление альбуминурии у больных сахарным диабетом свидетельствует не только о развитии нефропатии, но и о пролиферативной ретинопатии [57]. Аналогично изменениям в клубочковом аппарате, микроциркуляторные

изменения в сетчатке наступают за несколько лет до развития ретинопатии. Гиперперфузия сетчатки с дилатацией её артерий и вен найдена у больных с первыми признаками ИЗСД, на стадии, когда ретинопатия или не обнаруживается, или минимально выражена [21, 35]. Аналогичная гиперперфузия наблюдается в капиллярах кожи и подкожно-жировой клетчатке предплечья у больных сахарным диабетом. Теория гломерулярной гиперфилтрации поддерживается сообщениями о повышении тока плазмы в почках большинства больных ИЗСД без альбуминурии. Повышение филтрации в почках возникает остро после развития ИЗСД и опосредуется следующими факторами: гипергликемией, гиперинсулинемией, повышением уровня ряда гормонов (гормон роста, глюкагон, натрийуретический пептид, инсулин-подобный фактор роста-1), кетоновых тел и др. [28, 44].

Нарушения ауторегуляции периферического капиллярного кровотока соответствуют микроциркуляторному поражению клубочкового аппарата [27]. Транскапиллярный выход альбумина (ТВА) опосредованно отражает переход альбумина из плазмы крови в почки и другие ткани и рассматривается в качестве маркера повреждения сосудов микроциркуляторного русла [44]. Не выявлено изменений ТВА у больных, длительно болеющих ИЗСД и без признаков осложнений заболевания. В то же время, выявлено повышение ТВА у пациентов с развившейся нефропатией и у больных без АГ, но с микроальбуминурией. На уровень ТВА оказывают влияние различные факторы. Так, существенные колебания гликемии в короткое время способствуют увеличению сосудистой проницаемости у больных СД. Наличие АГ при эссенциальной гипертензии вызывает повышение ТВА, причём между этими показателями отмечается прямая корреляционная зависимость [44]. Однако умеренная АГ при ИЗСД не рассматривается в качестве инициирующего момента в прохождении альбумина через мембрану капилляров. У этих больных повышение ТВА отмечено лишь при увеличенной протеинурии. В случаях существенной АГ (эссенциальной или при сахарном диабете) повышение ТВА в большей степени отражает гемодинамические нарушения в микроциркуляторном русле, чем повреждение филтрационной способности почек. Таким образом, показано, что механизмы инициации и поддержания АГ у больных с ИЗСД и диабетической нефропатией отличны от таковых у пациентов без альбуминурии.

На основании этих данных теория генерализованной гиперперфузии рассматривается в качестве ос-

новы патогенеза осложнений сахарного диабета в виде микроангиопатии сетчатки, почечных клубочков и периферического сосудистого русла. Отдалённым последствием выраженной гипергликемии является увеличение объёма внеклеточной жидкости, ведущее к снижению содержания ренина и увеличению содержания натрий-уретического пептида в плазме крови, которые в совокупности с изменённым уровнем других вазоактивных гормонов приводят к генерализации наблюдаемой вазодилатации. Генерализованная вазодилатация вызывает утолщение базальной мембраны во всех капиллярах и подъём капиллярного давления в почках и сетчатке глаз [13].

Адгезия тромбоцитов и их агрегация существенно увеличены как у больных сахарным диабетом, так и при АГ [47, 50, 54]. Механизмы, ответственные за агрегацию тромбоцитов при обоих заболеваниях в достаточной мере взаимосвязаны. По-видимому, при этих заболеваниях определённую роль играет внутриклеточный метаболизм двухвалентных катионов. На ранних стадиях активации тромбоцитов большое значение придаётся внутриклеточным ионам кальция и магния [6, 42, 55]. Агрегация тромбоцитов связана с необходимым для инициации этого процесса ростом содержания внутриклеточного кальция [55]. Увеличение содержания внутриклеточного магния *in vitro* оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов [52]. В значительном числе исследований, выполненных при гипертонической болезни и сахарном диабете, выявлено увеличение содержания кальция и снижение концентрации магния в тромбоцитах [26, 35, 36, 42 и др.]. Таким образом, нарушение баланса внутриклеточного содержания двухвалентных катионов может играть роль в увеличении агрегации тромбоцитов у больных сахарным диабетом и АГ.

Тромбоцитарные аномалии у больных сахарным диабетом и АГ можно представить следующим образом:

1. Увеличение адгезивности тромбоцитов;
2. Увеличение агрегации тромбоцитов;
3. Уменьшение времени жизни тромбоцитов;
4. Увеличение склонности к формированию тромбов *in vitro*;
5. Увеличение продукции тромбоцитами тромбоксана и других сосудосуживающих простаноидов;
6. Снижение выработки тромбоцитами простациклина и других сосудорасширяющих простаноидов;
7. Нарушение гомеостаза двухвалентных катионов в тромбоцитах;
8. Увеличение неферментного гликолиза тромбоцитарных белков, включая гликопротеины IIb и IIIa [24].

У больных сахарным диабетом соотношение между свёртывающей и антисвёртывающей системами поддерживается несколькими механизмами [18, 32, 47]. Гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов у больных сахарным диабетом ведут к АГ, гликемическим и

липидемическим нарушениям с проявлениями повреждений сосудов [18, 32, 45]. Так, у больных сахарным диабетом, особенно при повреждении эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистых нарушениях и при неудовлетворительной гипогликемической терапии наблюдается рост активности ряда компонентов свёртывающей системы, включая вырабатываемый эндотелием фактор Виллебранда [18, 32, 45]. Показано, что высокая концентрация компонентов VIII фактора ведёт к гипергликемии, увеличению скорости образования тромбина и к росту окклюзирующих поражений сосудов у больных сахарным диабетом [45].

Увеличение связывания фибриногена и агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом в ответ на воздействие аденозиндифосфата или коллагена опосредуется через увеличение образования простагландина H_2 , тромбоксана A_2 или их обоих [22, 23]. Рядом авторов показано, что увеличение продукции тромбоксана может быть скорее связано с высокими концентрациями в крови глюкозы и липидов (или их обоих), чем с увеличением взаимодействия тромбоцитов и стенки кровеносных сосудов [41]. Однако обоснованность этих исследований *in vitro* позже была подвергнута сомнению работами *in vivo*. При определении экскреции с мочой большинства ферментных метаболитов тромбоксана B_2 не удалось выявить статистически значимых отличий у больных диабетом с ретинопатией или без неё и в контрольной группе [11].

Липопротеидные нарушения и патология свёртывающей системы, вызывающие инсулинорезистентность и АГ при ИНЗД, могут быть представлены следующим образом:

1. Увеличение содержания в плазме крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеина (а);
2. Уменьшение содержания липопротеида высокой плотности (ЛВП);
3. Увеличение содержания триглицеридов в плазме крови;
4. Увеличение окисления липопротеидов;
5. Увеличение гликолиза липопротеидов;
6. Увеличение содержания продуктов ЛНП;
7. Снижение активности липазы липопротеидов;
8. Рост фибриногена и ингибитора плазминогенного активатора-1;
9. Уменьшение содержания плазминогенного активатора и фибринолитической активности;
10. Уменьшение содержания ангиотензина III, уровней протеина С и S. [2, 39, 61].

При сахарном диабете и АГ развивается целый ряд анатомических и функциональных нарушений со стороны сосудистого эндотелия:

1. Увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови;
2. Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в плазме крови эндотелина-1;
3. Ограничение выработки простациклина;

4. Уменьшение выработки эндотелий-зависимого фактора расслабления (NO) и снижение чувствительности к нему;
5. Повреждение фибринолитической активности;
6. Нарушение деградации плазмينا гликолизированным фибрином;
7. Увеличение эндотелиальной клеткой поверхности тромбомоделина;
8. Увеличение эндотелиальной клеткой прокоагулянтной активности;
9. Увеличение уровня конечных продуктов гликосации [24].

Наличие гипергликемии, возможно, зависит от функции эндотелия [16, 24]. На изолированных сегментах сосудов, полученных у животных с сахарным диабетом, показано нарушение эндотелий-зависимого расслабления, которое можно было вызвать и инкубацией нормальных сосудов при высокой концентрации глюкозы [29, 46]. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландин, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые обладают непосредственным или опосредованным повреждающим действием на сосудодвигательную реактивность [3, 46, 56]. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может вести к увеличению толщины основной мембраны. Гипергликемия увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлечённых в синтез коллагена [16]. Гипергликемия также задерживает репликацию и вызывает рост погибших эндотелиальных клеток, возможно, вследствие увеличения окисления и гликолиза [46].

Целый ряд метаболических и гемодинамических факторов могут оказывать влияние на дисфункцию эндотелия у больных диабетом и АГ. Гиперхолестеринемия, а, возможно, и гипертриглицеридемия нарушают эндотелий-зависимое расслабление [20]. Как инсулин, так и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) могут оказывать действие на эндотелиальные клетки путём стимуляции синтеза ДНК [34]. Существует гипотеза, что эндотелиальная дисфункция при диабете связана с увеличением активности протеинкиназы C в сосудистом эндотелии, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [33].

ИФР-1 экспрессируется, синтезируется и выделяется гладкомышечными клетками. ИФР-1 так же, как инсулин, увеличивает K-Na-АТФ-азную активность гладкомышечных клеток и снижает сократимость сосудов [51].

Постоянная гипергликемия усиливает сосудистые заболевания, связанные с сахарным диабетом и АГ. В высоких концентрациях глюкоза оказывает непосредственное (независимое от осмолярности) токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов [37]. Это токсическое действие может вести к уменьшению эндотелий-зависимого расслабления сосудов, увеличению

вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза.

Гипергликемия также увеличивает образование продуктов гликосации, которые накапливаются в сосудистой стенке [58]. Неферментная гликосильация белков проходит три стадии, которые *in vivo* зависят от степени и продолжительности гипергликемии, времени полураспада белка и проницаемости тканей по отношению к свободной глюкозе. Через целый ряд механизмов белки неферментной гликосильации способны воздействовать на ключевые процессы атерогенеза и сосудистого ремоделирования [58]. Показана взаимосвязь между накоплением конечных белковых продуктов гликосильации и сосудистыми заболеваниями [58]. Таким образом, продолжающаяся гипергликемия приводит к увеличению выработки внеклеточного матрикса и пролиферации гладкомышечных клеток с гипертрофией и ремоделированием сосудов. Гипергликемия связана со снижением эластичности соединительной ткани стенок артериол и увеличением пульсового давления. Кроме того, гипергликемия приводит к увеличению фильтрации глюкозы, что стимулирует работу переносчика натрия-глюкозы в проксимальных канальцах [30]. Задержкой натрия, вызванной гипергликемией, можно объяснить общее увеличение содержания натрия у больных сахарным диабетом [7]. На нарушение экскреции натрия при ИЗСД оказывает влияние целый ряд патогенетических факторов, связанных с повышением реабсорбции натрия в почечных канальцах. Реабсорбция натрия усиливается в присутствии глюкозы и кетоновых тел. Антинатрий-уретический эффект отмечен при использовании инсулина *in vivo*, причём инсулин лишь содействует реабсорбции натрия в проксимальных или дистальных канальцах почек [38].

Рассмотрение взаимосвязи сахарного диабета и АГ всеми авторами проводится с акцентом на поражение почек. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной поздних стадий заболеваний почек в США [24]. АГ является существенным фактором риска прогрессирования поражения почек при сахарном диабете. Наконец, оценка взаимосвязи сахарного диабета, АГ и диабетической нефропатии может играть существенную роль в подборе рациональной лекарственной терапии.

Заболеваемость и смертность, как больных ИНСД, так и ИЗСД, во многом определяется развитием диабетической нефропатии [12, 15, 43]. Например, у больных ИЗСД с преходящей протеинурией смертность в 37-80 раз выше, чем в общей популяции здоровых людей [21, 15].

Патогенез диабетической нефропатии исследован ранее [14, 24]. Больные с генетической предрасположенностью к сахарному диабету, АГ или к обоим заболеваниям более уязвимы к сосудистым поражениям при развитии существенной гипергликемии, чем пациенты с той же степенью гипергликемии, но без генетической предрасположенности.

Субклинической стадии нефропатии, характеризующейся микроальбуминурией, или предшествует АГ, или ее развитие происходит наравне с повышением артериального давления. Использование 24-часового мониторингирования АД у больных ИЗСД с микроальбуминурией без АГ выявило физиологическое ночное снижение АД. Данное обстоятельство тесно связано с развитием автономной нейропатии, которая может оказывать влияние на развитие диабетической нефропатии через изменение суточного профиля АД [40, 48, 52].

Патогенез влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие АГ до конца неясен. Однако выяснено, что гиперинсулинемия может привести к АГ через эффекты сосудистого ремоделирования и атеросклеротических изменений.

Таким образом, при ИЗСД в отсутствие диабетической нефропатии АД чаще всего остаётся нормальным, но вскоре повышается (в пределах 1-2 лет) после появления признаков начальной стадии нефропатии - микроальбуминурии от 30 до 300 мг/сутки - и быстро прогрессирует по мере появления клинических признаков нефропатии и почечной недостаточности. Это указывает на то, что в основе гипертонии лежит почечный паренхиматозный механизм(ы) [9].

В отличие от этого при ИНСД АГ может развиваться до появления симптомов диабетической нефропатии и в 50% случаев уже имеется у больных при установлении диагноза ИНСД, так же, как и некоторые другие метаболические расстройства, например, ожирение и дислипидемия. Это даёт основание полагать, что у таких больных перед возникновением сахарного диабета должны быть уже определённые гормональные и обменные нарушения в рамках АГ, а также то, что оба эти заболевания имеют общую патофизиологическую основу [9].

Выбор антигипертензивного препарата при сахарном диабете

Выбор антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и, прежде всего, воздействие на углеводный и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного препарата при сахарном диабете необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения [10]

Диуретики

Применение препаратов этой группы у больных сахарным диабетом вполне оправданно, учитывая наблюдаемую задержку натрия и жидкости у больных как ИЗСД, так и ИНСД.

Однако, тиазидные диуретики в высоких дозах (50 мг гидрохлортиазида или эквивалентные дозы других диуретиков) повышают уровни глюкозы натощак и концентрацию гликозилированного гемоглобина, а также нарушают толерантность к пероральной и внутривенной нагрузке глюкозой. Предполагаемые механизмы нарушения толерантности к глюкозе при лечении тиа-

зидными диуретиками включают уменьшение секреции инсулина и снижение чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность) [8, 31]

Кроме того, использование тиазидных диуретиков способно увеличить риск возникновения сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста. По данным 10-летнего исследования, тиазидные диуретики повышают риск развития сахарного диабета II типа независимо от других факторов риска [53]. Наконец, по данным ретроспективного исследования, тиазидные диуретики ускоряют развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом с АГ [59].

Таким образом, в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом с успехом могут применяться лишь петлевые диуретики и тиазидоподобные препараты. Первые не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов и благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. Вторые не влияют на углеводный и липидный обмен и не ухудшают фильтрационную функцию почек, что делает безопасным их применение у больных с хронической почечной недостаточностью.

β -блокаторы

Как и тиазидные диуретики, β -блокаторы обладают спектром нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинорезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В основном, все метаболические эффекты β -блокаторов связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов. Интересно, что β -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают незначительное влияние на углеводный обмен.

Создание селективных β -блокаторов во многом позволило преодолеть нежелательные метаболические эффекты этой группы препаратов. Тем не менее, важно помнить, что при увеличении дозы кардиоселективного β -блокатора эффект кардиоселективности "теряется". Не рекомендуется назначать β -блокаторы больным с ИЗСД с частыми гипо- и гипергликемиями, а также больным с нарушенным распознаванием гипогликемических состояний (из-за развития автономной нейропатии). Субъективные ощущения развивающейся гипогликемии связаны с активацией адренергических рецепторов. Блокада последних может привести к развитию комы без субъективных предвестников [10].

α -блокаторы

Эти препараты не нарушают липидный обмен, но уменьшают атерогенность сыворотки крови, снижая уровень ЛНП и триглицеридов. Существенным побочным эффектом α -блокаторов является развитие постуральной гипотонии. Она часто осложняет течение диабета вследствие развития автономной полинейропатии [10].

Препараты центрального действия

Препараты центрального действия оказывают целый ряд побочных эффектов, которые могут быть весьма нежелательны у больных сахарным диабетом (сонливость, седативный эффект, сухость во рту, выра-

женный синдром отмены и провокация кризов АГ).

Новая группа препаратов этого ряда - антагонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) - лишены этих побочных эффектов и с наилучшей стороны зарекомендовали себя именно у больных сахарным диабетом [10].

Антагонисты кальция

Препараты этой группы не оказывают влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому их без опасений и с большой эффективностью можно применять у больных сахарным диабетом и АГ.

Ингибиторы АПФ

В последние годы эти препараты стали наиболее популярны в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, они метаболически нейтральны, устраняют инсулинорезистентность и способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Ингибиторы АПФ оказывают мощный органопротективный эффект, который приобретает особое значение у больных сахарным диабетом, страдающих от пора-

жения сердца, почек, сосудов сетчатки. Кроме того, препараты этой группы оказывают антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки артериол.

Единственным противопоказанием для применения ИАПФ у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных с генерализованным атеросклерозом [10].

Таким образом, у больных с диабетической нефропатией ингибиторы АПФ, а также верапамил и дилтиазем можно считать антигипертензивными препаратами первого ряда. При недостаточной эффективности монотерапии ингибиторов АПФ следует добавить антагонист кальция или диуретик (в первую очередь индапамид) [8]. Представленные данные свидетельствуют о том, что подходы к лечению АГ у больных сахарным диабетом значительно отличаются от подходов к лечению неосложненной гипертонической болезни. Последнее утверждение в значительной мере основывается на знании практически врачом побочных эффектов широкого арсенала применяемых гипотензивных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Балаболкин М.И., Моисеев В.С. Сахарный диабет II типа: метаболический аспект и сосудистые осложнения // *Клин.фармакол.и терапия.*- 1994.- № 3.- С.64-65.
2. Громнацкий Н.И., Мельчинская Е.Н. Состояние липидного обмена у больных сахарным диабетом с сопутствующей гипертонической болезнью // *Диагностика, первичн. и вторичн.профилактика ИБС и гиперт.болезни: (клинико-эксперимент.исследование.*- Курск, 1994.- С.35-37.
3. Демидова Т.Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертонии и применения ингибиторов АПФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета II типа : Автореф.дис. канд.мед.наук . - Москва, 1997.- 22с.
4. Джонсен Д., Деркс Ф. Гипертензия и диабет // *Диабетогрaфия.*- 1995.- №2.- С.4-6.
5. Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // *Тер.архив.*- 1999.- № 10.- С.15-20.
6. Орлов С.Н., Постнов И.Ю., Покудин Н.И., Кухаренко В.Ю. Транспорт катионов и индуцированный кальцием гемолиз в эритроцитах больных гипертонической болезнью и крыс со спонтанной гипертензией (сравнительный анализ) // *Кардиология.*- 1989.- № 7.- С.89-95.
7. Ослопов В.Н., Талантов В.В., Хасанов Э.Н. Взаимосвязь артериальной гипертензии и сахарного диабета с позиций нарушения транспорта ионов через мембрану клетки // *Акт. вопросы клинич.диабетологии.* Научн.труды.- Казань, 1994.- Т.3.- С.22-27.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А . Артериальная гипертензия при сахарном диабете / *Русский мед.журнал.*- 340-344
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Уханова Т.Ю. и др. Глюренорм при диабетической нефропатии: влияние на функциональное состояние почек и эндотелий сосудов // *Пробл.эндокринол.*- 1996.- № 2.- С.8-11.
10. Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения / *Сахарный диабет.*- 1999.- №3.- С.19-23.
11. Alessandrini P., McRae J., Feman S., FitzGerald G.A. Thromboxane biosynthesis and platelet function in Type I diabetes mellitus // *N.Engl.J.Med.*- 1988.- Vol.319.- P.208-212.
12. Andersen A.R., Sandahl Christiansen J., Andersen J.K., Kreiner S. et al. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent diabetes): an epidemiological study // *Diabetologia.*- 1983.- Vol.37.- P.1499-1504.
13. Anderson S., Brenner B.M. Experimental diabetes and hypertensive vascular disease // In: *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Ed. by Laragh J.H., Brenner B.M. New York: Raven Press.- 1990.- P.1677-1687.
14. Barkis G.L. Pathogenesis of hypertension in diabetes // *Diabetes Rev.*- 1995.- Vol.3.- P.460-476.
15. Borch-Johnsen K., Andersen P.K., Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.*- 1985.- Vol.28.- P. 590-596.
16. Cagliero E., Roth T., Roy S., Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells // *Diabetes.*- 1991.- Vol.40.- P.102-110.
17. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group / Koivisto V.A. et al. // *Diabetes Care.*- 1996.- Vol.19.- № 7.- P.689-697.
18. Carmassi F., Morale M., Puccetti R. et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus // *Thromb.Res.*- 1992.- Vol.67.- P.643-654.
19. Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes // *Hypertension.*- 1994.- Vol.23.- P.145-158.
20. Creager M.A., Cooke G.P., Mendelsohn M. et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // *J.Clin.Invest.*- 1990.- Vol.86.- P.228-234.
21. Cuncha-Vaz J.G., Fonseca J.R., Abreu J.R.F., Lima J.J.R.

- Studies on retinal blood flow. II. Diabetic retinopathy // Arch.Ophthalmol.- 1978.- Vo.96.- P.809-811.
22. Davi G., Catalano I., Aversa M., Notarbartolo A. et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus // N.Engl.J.Med.- 1990.- Vol.322.- P.1769-1774.
 23. Di Mino G., Silver M.J., Cerbone A.M. et al. Increased binding of fibrinogen to platelet in diabetes: the role of prostaglandins and thromboxane // Blood.- 1985.- Vol.65.- P.156-162.
 24. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions // J.of Hypertension.- 1997.- Vol.15(suppl2).- S55-S62.
 25. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // Hypertension.- 1992.- Vol. 19.- P.403-418.
 26. Erne P., Bolli P., Burgisser E., Buchler F.R. Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect antihypertensive therapy // N.Engl.J.Med.- 1984.- Vol. 310.- P.1084-1088.
 27. Faris J., Vagn Nielsen H., Henriksen O., Parving H.-H. t al. Impaired autoregulation of blood flow in skeletal muscle and subcutaneous tissue in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with microangiopathy // Diabetologia.- 1983.- Vol.25.- P.486-488.
 28. Fioretto P., Sambataro M., Copollina M.R. et al. Role of atrial natriuretic peptide in the pathogenesis of sodium retention in IDDM with and without glomerular hyperfiltration // Diabetes.- 1992.- Vol.41.- P.936-945.
 29. Gianturco S.H., Bradley W.A. Lipoprotein-mediated cellular mechanisms for atherogenesis in hypertriglyceridemia // Semin.Thromb.Hemost.- 1988.- Vol.14.- P.165-169.
 30. Harris R.C., Brenner B.M., Seifert J.L. Sodium-hydrogen exchange and glucose transport in renal microvillus membrane vessels from rats with diabetes mellitus // J.Clin.Invest.- 1987.- Vol. 77.- P.724-733.
 31. Houston M.C. The effect of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetic and diabetics // Amer.Heart J.- 1988.- Vol.115.- P.540-656
 32. Ibbotson S.H., Walmsley D., Davis J.A., Grant P.J. Generation of trombin activity in relation to factor VIII: concentrations and vascular complications in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus // Diabetologia.- 1992.- Vol.35.- P.863-867.
 33. Inoguchi T., Xia P., Kunisaki M., Higashi S. et al. Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues // Am.J.Physiol.- 1994.- Vol.267.- P.E369-E379.
 34. King G.L., Goodman A.D., Buzrey S., Masis A. et al. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta // J.Clin.Invest.- 1985.- Vol. 75.- P.1028-1036.
 35. Kohner E.M., Hamilton A.M., Saunders S.J. et al. The retinal blood flow in diabetes // Dabetologia.- 1975.- Vol.11.- P.27-33.
 36. Levy J., Gavin J.R.III., Sowers J.R. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism // Am.J.Med.- 19994.- Vol.96.- P.260-273.
 37. Lorenzi M., Cagloero E., Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death // Diabetes.- 1985.- Vol.34.- P.621-627.
 38. Makimattila S., Mantysaari M., Groop P.H. et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus // Circulation.- 1997.- Vol.95.- P.618-625.
 39. Modan M., Halkin H., Lusky A., Segal P. et al. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL, and HDL levels // Arteriosclerosis. - 1988.- Vol.8.- P.227-236.
 40. Monteagudo P.T., Nybrega J., Cezarini P.R. et al. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients // Eur.J.Endocrinol.- 1996.- Vol.135.- P.683-688.
 41. Mustard J.F., Packham M.A. Platelets and diabetes mellitus // N.Engl.J.Med.- 1984.- Vol.311.- P.665-667.
 42. Nadler J.L., Malayan S., Luong H., Shaw S. et al. Evidence that intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus // Diabetes Care.- 1992.- Vol.15.- P.835-841.
 43. Nelson R.G., Pettit D.J., Carraher M.J., Baird H.R. et al. // Effect of proteinuria on mortality in NIDDM // Diabetes.- 1988.- Vol.37.- P.1499-1504.
 44. Noorgaard H. Hypertension in insulin-dependent diabetes // Dan.Med.Bull.- 1996.- Vol.43.- P.21-38.
 45. Pasi K.J., Enayat M.S., Horrocks P.M., Wright A.D. et al. Qualitative and quantitative abnormalities of von Willebrand antigen in patients with diabetes mellitus // Thromb.Res.- 1990.- Vol.59.- P.581-591.
 46. Phillips G.B., Jing T.-Y., Resnick L.M., Barbagallo M. et al. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension // J.Hypertens.- 1993.- Vol.11.- P.699-702.
 47. Pool P.E. The case for metabolic hypertension: is it time to restructure the hypertension paradigm? // Progr.Cardiovasc.Dis.- 1993.- Vol.36.- P.1-38.
 48. Sowers J., Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update // Hypertension.- 1995.- Vol.26.- P.869-879.
 49. Sowers J., Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: emerging therapeutic perspectives // Cardiovasc. Drug Rev.- 1995.- Vol.13.- P.149-210.
 50. Sowers J.R., Sowers P.S., Peuler J.D. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis // J.Lab.Clin.Med.- 1994.- Vol.23.- P.647-652.
 51. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L., Jacober S. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglykemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis // Am.J.Hypertens.- 1993.- Vol.6 (suppl.).- P.260S-270S.
 52. Spallone V., Gambardella S., Maiello M.R. et al. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients // Diab.Care.- 1994.- Vol.17.- P.578-584.
 53. Skarfors E.T., Selenus K.I., Litbell H.O. Risk factors for development of noninsulin-dependent diabetes in middle-aged men // Brit.Med.J.- 1991.- Vol.303.- P.755-760.
 54. Standley P.R., Ali S., Bapna C., Sowers J.R. Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension // Am.J.Hypertens.- 1993.- Vol.6.- P.938-943.
 55. Standley P.R., Gangasani S., Prakash R., Sowers J.R. Human platelet calcium measurements: methodological considerations and comparisons with calcium mobilisation in vascular smooth muscle cells // Am.J.Hypertens.- 1991.- Vol.4.- P.546-549.
 56. Testamariam B., Brown M.L., Cohen R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. // J.Clin.Invest.- 1991.- Vol.87.- P.1643-1648.
 57. Vigstrup J., Mogensen C.E. Proliferative diabetic retinopathy: at risk patients identified by early detection of microalbuminuria // Acta Ophthalmol.- 1985.- Vol.63.- 530-534.
 58. Vlassara H. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation and products //

- J.Lab.Clin.Med.- 1994.- Vol.124.- P.19-30.
59. Walker W.G., Herman J., Yin D.P. et al. Diuretics accelerate diabetic nephropathy in hypertensive insulin-dependent and noninsulin-dependent subjects / Trans.Amer.Assoc.Phys.- 1987.- Vol.100.- P.305-315.
60. Zatz R., Brenner B.M. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view // Am.J.Med.- 1986.- Vol.80.- P.443-453.
61. Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M. et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance // N.Engl.J.M.- 1989.- Vol.320.- P.702-706.

Поступила 5.05.2000 г.