

Особенности риск-стратификации нестабильной стенокардии в сочетании с сахарным диабетом

Р.Д. Курбанов, Р.Х. Тригулова, А.Б. Шек, Н.Ф. Ташкенбаева

Республиканский специализированный центр кардиологии (РСЦК МЗ РУз). Ташкент, Республика Узбекистан

Risk stratification in patients with unstable angina and diabetes mellitus

R.D. Kurbanov, R.Kh. Trigulova, A.B. Shek, N.F. Tashkenbaeva

Republican Cardiology Center. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Определить предикторы неблагоприятного исхода у больных нестабильной стенокардией (НС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 73 пациента с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией; длительность наблюдения составила 2 года. В качестве неблагоприятных исходов рассматривали: фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапную смерть, повторную госпитализацию по экстренным показаниям.

Результаты. Предикторами неблагоприятного исхода у больных НС в сочетании с СД-2 являются: ИМ в анамнезе, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий $\geq 0,9$ мм, уровень гликемии натощак > 13 ммоль/л и через 2 часа после еды $> 14,8$ ммоль/л, величина перепада глюкозы > 54 %, а также увеличение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Заключение. Показатели гликемии натощак и после еды, а также величина изменения в содержании глюкозы, наряду с другими известными факторами, играют важную роль в стратификации риска при НС в сочетании с СД.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, сахарный диабет, риск-стратификация

Aim. To identify the adverse outcome predictors in patients with unstable angina (UA) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 73 patients with first-diagnosed and progressing angina; the follow-up period lasted for 2 years. The adverse outcomes registered included: fatal and non-fatal myocardial infarction (MI), stroke, sudden death, and emergency-related repeat hospitalisation.

Results. In patients with UA and DM-2, adverse outcome predictors included: previous MI, carotid artery intima-media thickness $\geq 0,9$ mm, fasting glycemia > 13 mmol/l and 2-hour postprandial glycemia $> 14,8$ mmol/l, glucose level change > 54 %, increased levels of total and low-density lipoprotein cholesterol.

Conclusion. Fasting and postprandial glycemia, glucose level change and other factors are important in risk stratification among patients with UA and DM-2.

Key words: Unstable angina, diabetes mellitus, risk stratification.

Известно, что успех терапевтических вмешательств у больных нестабильной стенокардией (НС) зависит не только от тяжести клинических симптомов, но и от наличия сопутствующих заболеваний. Например, больные НС, сопровождающейся сахарным диабетом (СД), имеют худший прогноз жизни в сравнении с больными без СД [1, 2]. В связи с этим, особенно актуальным является совершенствование и дополнение критериев оценки течения и прогноза отдаленных исходов НС у больных с сопутствующим СД.

Целью исследования являлось определение предикторов неблагоприятного исхода у больных НС в сочетании с СД 2 типа (СД-2).

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое, обсервационное, с ретроспективным анализом. Под наблюдением находились 73 пациента, поступивших в отделение ишемической болезни сердца (ИБС) РСЦК МЗ РУз с диагнозом: ИБС. НС в 2000–2002 гг. и отобранных в программу длительного наблюдения.

Критериями включения служили: типичные проявления впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии согласно рекомендациям ЕОК (ангинозные боли в покое длительностью > 20 мин., стенокардия de novo или недавняя дестабилизация стабильно протекающей стенокардии, достигающие как минимум III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов [3]; наличие документированного СД-2 (ВОЗ, 1999г).

Критерии исключения: недавно, < 3 месяцев назад, перенесенный, или зарегистрированный в период настоящей госпитализации инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q на электрокардиограмме (ЭКГ); СД-2 в стадии тяжелой декомпенсации, требующий лечения инсулином; больные с тяжелыми формами сердечной недостаточности (СН) III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); сложные нарушения ритма сердца; операция реваскуляризации миокарда в анамнезе; тяжелые расстройства функции печени, почек и другие показатели неблагоприятного течения, которые могли повлиять на результаты исследования.

Среди обследованных 43 % перенесли в прошлом (>3 мес.) острый Q-ИМ; артериальную гипертензию (АГ) имели 59 %, дислипидемию (ДЛП) – 90 % с холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) >100 мг/дл. Давность СД-2 колебалась в пределах $4,27 \pm 0,7$ лет.

Исследование включало: стационарный этап (9–10 дней) и этапы длительного амбулаторного наблюдения после выписки больного из стационара: 14–15 дней, 1, 3, 12 и 24 месяцев (мес.).

На стационарном этапе у больного в день поступления регистрировали данные анамнеза: факторы риска (ФР), динамику болевого синдрома за неделю до госпитализации, клинические, гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, клинические анализы.

На второй день проводились: биохимические анализы; эхокардиографическое исследование с оценкой параметров систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ); холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ; изучали состояние сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией) и ее анатомических изменений: толщины комплекса интима-медиа (КИМ) [4,5].

Определение липидов крови: Забор крови осуществляли на второй день пребывания больного в стационаре, в ранние утренние часы, из локтевой вены в горизонтальном положении больного, после 12- часового голодания. Образцы сыворотки после центрифугирования хранили в замороженном состоянии при температуре -15 – -20 °С.

Общий холестерин (ОХС) определяли прямым методом, основанным на измерении оптической плотности раствора, образующегося при взаимодействии ХС и его эфиров с реактивом Либермана-Бурхарда. Оптическая плотность оценивалась на спектрофотометре Спекол-210 (Германия). Расчет концентрации ХС определяли по формуле: $\text{Сизм} = \text{Скс} / \text{Акс} \cdot (\text{Аизм} - \text{Акр})$, где Сизм и Аизм – соответственно концентрация и оптическая плотность смеси реактива Либермана-Бурхарда с анализируемой сывороткой, Скс и Акс –

соответственно концентрация и оптическая плотность смеси реактива Либермана-Бурхарда с калибровочной сывороткой и Акр – оптическая плотность контроля на реактив.

Метод определения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) основан на измерении концентрации ХС в надосадочной жидкости после осаждения аполипропротеина (апо)-В-содержащих ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) гепарином в присутствии катионов марганца (MnCl_2).

Определяли содержание триглицеридов (ТГ) по методу, основанному на экстракции ТГ смесью гептана с изопропиловым спиртом и фотометрическим измерении количества окрашенного в желтый цвет 3,5 диацетилацетоном в присутствии ионов аммония. Рассчитывали содержание ТГ в сыворотке по формуле: $\text{Сизм} = \text{Скс} / \text{Акс} \cdot \text{Аизм}$, где Сизм и Аизм – соответственно концентрация и оптическая плотность анализируемой сыворотки, а Скс и Акс – соответственно, концентрация и оптическая плотность калибровочного стандарта.

Концентрацию ХС ЛНП определяли по формуле Friedwald W 1972 [6]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 5$ (мг/дл); индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $\text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$ (отн. ед).

За норму ОХС принимали его содержание в сыворотке крови < 200 мг/дл, ХС ЛНП < 100 мг/дл, ХС ЛВП > 40 мг/дл, ТГ < 150 мг/дл.

Среди параметров углеводного обмена определяли гликемический профиль (натощак и постпрандиальную гликемию), гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [7,8].

На этапах амбулаторного наблюдения оценивалось клиническое течение ИБС, основные инструментальные и биохимические показатели, перечисленные выше.

Базисная терапия включала: антикоагулянты (гепарин или фраксипарин) в остром периоде (100 %), аспирин (100 %), β -адреноблокаторы (β -АБ) (100 %), нитраты (95 %), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (95 %), статины (18,4 %). Все больные с целью коррекции углеводного обмена принимали глибенкламид в дозе $5 \pm 0,25$ мг/сут. Больные, которых перевели на прием инсулина (2000–2002гг.) составили отдельную часть исследования, результаты которого опубликованы были ранее [9,10].

К концу двухлетнего наблюдения больные были разделены на 2 группы: лица с благоприятным – I группа ($n=58$; 80 %) и неблагоприятным течением болезни – II группа ($n=15$; 20 %). К числу неблагоприятных исходов относили: фатальный и нефатальный ИМ, инсульт (МИ), внезапную смерть (ВС), повторную госпитализацию по экстренным показаниям.

Полученные данные обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента для количественных параметров и критерия χ^2 (Statistica, version 6,0).

При поиске прогностических критериев неблагоприятного исхода НС ориентировались на статистические показатели, документирующие отчетливые, достоверные, межгрупповые различия в частоте распространенности признака в сравниваемых группах (по величине критерия χ^2), а также – на максимальную величину отношения частоты распространения, отражающую дискриминирующую “мощность” анализируемого признака. Межгрупповые различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Таблица 1

Частота распространения информативных клинико-лабораторных признаков у больных с различными исходами прогрессирующей стенокардии

Признаки	Благоприятный прогноз % (n=58)	Неблагоприятный прогноз % (n=15)	χ^2	p
ПИКС	51,7 (30)	86,6 (13)	4,654	0,031
САД				
≥ 160 мм рт.ст.	27,5 (16)	46,6 (7)	1,224	0,269
≥ 140 мм рт.ст.	77,6 (45)	80 (12)	0,022	0,883
ДАД				
≥ 100 мм рт.ст.	32,7 (19)	46,6 (7)	0,49	0,484
≥ 90 мм рт.ст.	34,4 (20)	53,3 (8)	1,083	0,269
*КИМ ≥ 0,9 мм	36,2 (21)	73,3 (11)	5,25	0,02
Гликемия натощак				
≥ 13 ммоль/л	13,73 (8)	40 (6)	3,725	0,05
< 6,5 ммоль/л	37,93 (22)	26,6 (4)	0,26	0,61
≤ 6,1 ммоль/л	24 (14)	20 (3)	0	0,996
Постприандиальная гликемия				
> 14,8 ммоль/л	29,31 (17)	60 (9)	3,648	0,056
≥ 10 ммоль/л	70,68 (41)	80 (12)	1,157	0,692
≤ 8,1 ммоль/л	22,4 (13)	20 (3)	0,022	0,882
Перепад в содержании глюкозы				
> 6 ммоль/л	25,9 (15)	40 (6)	0,575	0,448
≥ 5,4 ммоль/л	32,7 (19)	53,3 (8)	1,372	0,241
> 54 %	6,8 (4)	46,6 (7)	7,088	0,001
ОХС ≥ 200 мг/дл	60,34 (35)	93,3 (4)	4,163	0,041
ХС ЛНП ≥ 193 мг/дл	12,06 (7)	40 (6)	4,587	0,032
ТГ ≥ 306 мг/дл	24 (14)	33,3 (5)	0,155	0,694

Результаты

В качестве возможных предикторов неблагоприятного прогноза проанализировано 108 признаков, зарегистрированных в первые 3 дня от момента поступления больного. Из этого набора, в качестве маркеров неблагоприятного течения ИБС отобран ряд параметров с соответствующими величинами (таблица 1), которые демонстрировали наиболее высокую частоту распространения в группе больных с неблагоприятным исходом и наименьшую — в группе больных с благоприятным исходом.

Перенесенный ИМ в анамнезе — постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), явился достаточно мощным предиктором неблагоприятного исхода среди больных ($p=0,031$).

Хотя повышенное САД ≥ 160 мм рт.ст. встречалось в 1,5 раза чаще у лиц II группы, в целом различие оказалось недостоверным ($p=0,269$). Это, по-видимому, объясняется тем, что большинство больных с прогрессирующей стенокардией перед поступлением в стационар получали ИАПФ — с антигипертензивной, в случае АГ, либо с антиремоделлирующей целью, в случае перенесенного в анамнезе ОИМ, а также другие средства вторичной профилактики осложнений (β-АБ, нитраты и др.). Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении ДАД ≥ 90 мм рт.ст. ($p=0,269$).

Отчетливым признаком неблагоприятного течения НС явился показатель толщины КИМ

> 0,9 мм, характеризующий структурные изменения эндотелия сонных артерий ($p=0,02$).

Было отмечено, что у больных с НС и СД, включенных в исследование, уровень тощачковой гипергликемии, представляющей риск неблагоприятного отдаленного исхода, составлял ≥ 13 ммоль/л ($p<0,05$). В отношении постприандиальной гликемии, уровнем, чаще встречающимся у лиц с неблагоприятным течением, оказался показатель > 14,8 ммоль/л ($p=0,05$), который, возможно, также является маркером неблагоприятного исхода НС у больных СД-2.

Перепад в содержании глюкозы > 54 % встречался в I группе у 4, а во II у 7 больных, т. е. в 1,7 раза чаще ($p<0,001$).

К параметрам, продемонстрировавшим высокую распространенность в группе больных с неблагоприятным исходом, характеризующим липидный профиль, относились: содержание ОХС ≥ 200 мг/дл ($p=0,041$) и ХС ЛНП > 193 ($p=0,032$), в 1,5 и 3,1 раза чаще регистрируемые у лиц II группы. Вопреки ожиданиям, отчетливых межгрупповых различий по уровню ТГ выявлено не было, хотя в обеих группах с приблизительно одинаковой частотой 24,6 % и 33,3 % ($p=0,694$) для пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением, соответственно, регистрировались весьма высокие показатели ТГ ≥ 306 мг/дл. Возможно, это связано с тем, что лица с очень высоким уровнем ТГ в крови (> 500 мг/дл)

не были включены в исследование (из-за сложности расчета ХС ЛНП).

Обсуждение

В исследованиях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [11,12] было показано, что одним из важнейших факторов, увеличивающих сердечно-сосудистую заболеваемость при СД-2, является наличие АГ, которая ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД-2 по сравнению с пациентами без СД. В исследовании UKPDS, а также HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [13] убедительно показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД-2 оказался минимальным при самом низком целевом АД. Полученные данные в целом подтверждают приведенные выше факты и указывают на аналогичную тенденцию, наблюдаемую в выборке у больных НС с СД-2. Отсутствие в некоторых случаях статистически достоверных различий можно объяснить рядом причин, связанных с особенностями выборки (ряд больных перед поступлением принимали антигипертензивные и другие препараты). К тому же, в классификации НС Braunwald E 1989 больные НС и АГ отнесены к классу А, т. е. наиболее “легкому”. Положение о необходимости тщательного контроля уровня АД у данной категории лиц требует дальнейшего более углубленного изучения на предмет уточнения величины АГ и условий измерения АД, которое, как правило, в обыденной клинической практике не стандартизовано.

Нестабильность атеросклеротической бляшки при наличии таких сопутствующих состояний как АГ, СД-2, ДЛП, связана с нарушениями структуры и дисфункцией эндотелия сосудов [14] и играет важную роль в дестабилизации стенокардии. Наличие гипергликемии, вследствие повышения окисления и процессов гликолиза [15], нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, ведет к увеличению толщины основной мембраны, вызывая рост гибели эндотелиальных клеток [16]. Увеличение толщины КИМ у больных НС с СД-2, по-видимому, отражает тяжесть анатомических нарушений, приводящих к выраженной эндотелиальной дисфункции у больных СД, и совпадает с данными литературы [17]. Результаты настоящего исследования лишний раз подтверждают тот факт, что утолщение интима-медиа является одной из причин повышенного риска ССО.

Основными показателями качества компенсации СД-2 традиционно считались уровни гликемии натощак и HbA_{1c}. Однако в последние годы накоплены данные о том, что не меньшее значение в качестве ФР поздних диабетических осложнений, имеет постпрандиальная гипергликемия. В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology:

Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) [18] гипергликемия через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой сопровождалась достоверным увеличением риска смерти от любых причин, в то время как гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение. В этом же исследовании установлена достоверная связь между постпрандиальной гипергликемией и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД-2, прежде всего ИМ и МИ, доля которых в структуре смертности больных составляет ~ 70 %. Эти данные подчеркивают важность лечения, направленного в т.ч. на наиболее эффективное снижение постпрандиального подъема гликемии. Показана более высокая информативность такого показателя как перепад гликемии – разница между уровнем тощачовой и постпрандиальной гликемии, как маркера неблагоприятного течения СД-2 с макрососудистыми осложнениями [19]. В исследовании эта точка зрения подтвердилась в отношении перепада гликемии, выраженного в % к исходному уровню тощачовой гликемии. Частота распространения этого показателя с величиной ≥ 54 % у больных с неблагоприятным течением НС была более, чем в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения, при этом межгрупповые различия были высокодостоверными. Выбор относительного, а не абсолютного показателя величины постпрандиальной гликемии был сделан по соображениям преимуществ такого параметра, позволяющего “сглаживать” индивидуальные колебания абсолютных величин и добиваться уменьшения вариабельности показателей у этой чрезвычайно неомогенной группы пациентов.

Проспективные исследования, в которых оценивается прогностическое значение параметров липидного обмена у больных СД-2, немногочисленны. В исследовании MRFIT [12] было показано, что увеличение уровня ОХС у пациентов с СД-2 сопровождается ростом риска сердечно-сосудистой смертности. Из результатов исследования UKPDS [11] известно, что увеличение ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается повышением риска возникновения ИБС в 1,57 раза, а увеличение ХС ЛВП на 0,1 ммоль/л – снижением риска возникновения ИБС на 15 %. Информативность гипертриглицеридемии (ГТГ), как независимого ФР ИБС, до сих пор служит предметом дискуссии. По данным многофакторного анализа в исследовании UKPDS [11], мнение о том, что ГТГ является независимым ФР ИБС, не подтвердилось. Результаты настоящего исследования не выявили статистически достоверной межгрупповой разницы в частоте ГТГ у больных с благоприятным и неблагоприятным исходами, хотя у последних этот признак (ГТГ > 306 мг/дл), установленный как точка отсчета, дискриминирующая сравниваемые группы больных, более чем в трети случаев ассоци-

ировался с неблагоприятным течением болезни. Возможно, данный факт связан с чрезвычайной сложностью объективной оценки липидного спектра больных СД и острым коронарным синдромом, с одной стороны связанной с условиями измерения (необходимость голодания, т. е. нарушения режима питания), а также с тем, что лица с очень высоким уровнем ТГ в крови (> 500 мг/дл) не включались в исследование из-за сложности расчета ХС ЛНП. Общеизвестно, что важной особенностью липидной триады при СД-2 является качественное, а не количественное изменение ЛНП, а именно, появление мелких плотных частиц ЛНП, что не оценивалось в данной работе. Возможно, это повлияло на результаты исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором было показано, что исходный уровень ХС ЛНП у пациентов с СД-2 не может рассматриваться как единственный показатель для решения вопроса о назначении статина; принципиально определяющим фактором должен быть общий сердечно-сосудистый риск.

Вместе с тем, приведенные выше данные об информативности показателя ХС ЛНП указывают, что игнорировать нарушения липидного обмена в стратификации риска данной категории больных не следует. Возможно, решение этого вопроса можно будет найти после более подробного изучения новых параметров липидного обмена. В крупном, международном, эпидемиологическом исследовании INTERHEART [20] было установлено, что наиболее важными ФР ОИМ являются аномальное соотношение апоВ/апоА-1, курение, СД, АГ. По мнению одного из координаторов исследования: "... эти факторы ответственны за возникновение более чем 90 % ИМ". Атерогенные Апо-В белки уникальны для не-ЛВП, в состав которых входят также липоп-

roteины, богатые ТГ. Следовательно, у пациентов с преимущественным увеличением уровня ХС не-ЛВП повышена концентрация и ТГ, т. е. в данном исследовании еще раз подтверждается факт, что наличие ГТГ сопровождается увеличением риска смерти от ИБС.

Таким образом, полученные результаты показывают, что НС у больных СД-2 следует рассматривать как один из реализовавшихся комбинированных рисков неблагоприятного течения ИБС. Выявленные в настоящем исследовании тенденции по разности частоты распространения ряда признаков, претендующих на право быть маркерами неблагоприятного прогноза у больных НС в сочетании с СД, указывают на настоятельную необходимость продолжения такого рода исследований на более представительной выборке у этой тяжелой категории больных.

Выводы

Для риск-стратификации больных НС с сопутствующим СД-2 необходимо детальное обследование в условиях специализированного кардиологического стационара с возможностью объективной оценки состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и углубленного исследования липидного и углеводного обменов.

В оценке состояния и прогноза жизни больного НС и СД-2, наряду с традиционными (характеристика болевого синдрома, динамика ЭКГ, фракция выброса и др.), важными предикторами неблагоприятного исхода являются: ИМ в анамнезе, толщина КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм, уровень гликемии натощак > 13 ммоль/л и через 2 ч после еды $> 14,8$ ммоль/л, величина перепада глюкозы > 54 %, а также увеличение уровня ОХС и высокое содержание ХС ЛНП.

Литература

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *NEJM* 1998; 339: 229–34.
2. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937–42.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of non – ST – segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non – ST – Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1813.
4. Иванова О.А., Рогоза А.Н. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации у больных с гипертонической болезнью и лиц с гиперхолестеринемией по данным ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1998; 3: 37–41.
5. Курбанов Р.Д., Тригулова Р.Х., Киякбаев Г.К. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных нестабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом. *Мед ж Узбекистана* 2002; 5–6: 33–5.
6. Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б., Вильямс О.Д. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1983; 10: 82–8.
7. Fluchiger RK, Winterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin A 1c. *Febs Lett* 1976; 71: 356–60.
8. Abraham EC, Huff TA, Copen D, et al. Determination of the glycosylation hemoglobins (HbA1c) with a new microcolumn procedure. *Diabetes* 1978; 27(9): 931–7.
9. Тригулова Р.Х. Эффективность инсулинотерапии у больных нестабильной стенокардией сахарным диабетом 2 типа. Российский национальный конгресс кардиологов 2006г. Москва. Приложение к журналу "Кардиоваск тер профил" 2006; 5: 376.
10. Тригулова Р.Х. Сахарный диабет 2 типа как кардиологическое заболевание. Медицина, Межд професс ж. Казахстан, Алматы 2007; 57(3): 41–3.
11. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive Blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
12. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened

- in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
13. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797–804.
 14. Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998; 9: 68–80.
 15. Phillips GB, Jing T-Y, Resnick LM, et al. Sex hormones and gemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension *J Hypertens* 1993; 11: 699–702.
 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; 40: 102–10.
 17. Enderie MD, Benda N, Schmuelling RM, et al. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 271–7.
 18. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
 19. Федеральная целевая программа “Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера”, под-программа “Сахарный диабет”. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы. Методические рекомендации. Москва 2002г.
 20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. <http://athero.ru/www.thelancet.com>. Published online September 3, 2004.

Поступила 18/05–2007