

Взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертензии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом

Жернакова Ю. В.*, Чазова И. Е., Олимпиева С. П., Киликовский В. В.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена, с тяжестью артериальной гипертензии (АГ): степень АГ и показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и липидного спектра.

Материал и методы. Обследованы 403 пациента с АГ и метаболическим синдромом (МС), анализировали биохимические показатели крови, тест толерантности к глюкозе, СМАД.

Результаты. У пациентов с нарушенным тестом толерантности к глюкозе (НТГ) по сравнению с пациентами с нарушением гликемии натощак (НГН) и тем более по сравнению с пациентами без явных нарушений углеводного обмена выявляются более тяжелые расстройства со стороны липидного спектра, они страдают более

тяжелой степенью АГ, у них регистрируется достоверное повышение средних значений АД, нагрузки давлением и вариабельности АД по данным СМАД.

Заключение. НТГ, являясь более тяжелым вариантом расстройства углеводного обмена, может сопровождаться увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и сахарного диабета 2 типа у таких больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к углеводам.

Поступила 20/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 13-18

Severity of carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension stage, and lipid profile in patients with metabolic syndrome

Zhernakova Yu. V.*, Chazova I. E., Olimpieva S. P., Kilikovskiy V. V.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To investigate the associations between the severity of carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension (AH) severity (based on AH stage and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters), and lipid profile.

Material and methods. In 403 patients with AH and metabolic syndrome (MS), blood biochemical assay, glucose tolerance test, and 24-hour BMP were performed.

Results. Patients with impaired glucose tolerance (IGT), compared to participants with impaired fasting glycemia (IFG) or particularly to individuals with normal carbohydrate metabolism, demonstrated

more severe lipid profile disturbances, more advanced AH stage, and increased mean BP levels, BP load, and BP variability at 24-hour BPM.

Conclusion. IGT, as a more severe variant of carbohydrate metabolism disturbances, could be associated with increased risk of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 13-18

Несмотря на усилия врачей разных специальностей, распространенность ожирения (ОЖ) и ассоциированного с ним метаболического синдрома (МС) продолжает расти. Все компоненты МС: абдоминальное ожирение (АОЖ) (центральный признак), атерогенная дислипидемия (ДЛП), нарушение углеводного обмена и артериальная гипертензия (АГ) относятся к установленным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета типа 2 (СД-2). Увеличение суммарного индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании компонентов МС обуславливает его основную медико-социальную значимость.

В литературе до сих пор отсутствует однозначная точка зрения на первопричину развития данного синдрома. Возможно, первичным звеном патогенеза является нарушение углеводного обмена, которое ранее других видов обмена меняется под воздействием внешних факторов [1]. АОЖ, как самостоятельное заболевание обмена веществ, также ассоциируется с гиперинсулиемией (ГИ) и инсулинорезистентностью (ИР) и рассматривается некоторыми авторами как основное звено в патогенезе МС [2]. Первичным патогенетическим звеном МС также может служить нарушение липидного обмена. При этом снижение поглощения инсулина в печени приводит к развитию ГИ, а затем и к ИР.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: juli001@mail.ru

Тел.: 8 905-745-71-12

[Жернакова Ю. В. (*контактное лицо) — докторант отдела системных гипертензий, Чазова И. Е. — руководитель отдела, директор, Олимпиева С. П. — старший научный сотрудник кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Киликовский В. В. — доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова].

Нельзя исключить и триггерную роль АГ в патогенезе МС [3]. Однако большинство исследователей во главу угла ставят все-таки нарушения углеводного обмена. Следует также подчеркнуть, что в патогенезе МС окончательно не установленными являются только его отправная точка, но и механизмы взаимодействия основных его компонентов. До последнего времени активно проводятся исследования по определению приоритетности отдельных компонентов МС, их взаимосвязи и вкладу в прогнозируемый риск развития ССЗ.

Повышению уровня глюкозы плазмы, особенно ее постпрандиальному уровню (глюкоза плазмы после приема пищи) придается особое значение как самостоятельному ФР развития ССЗ, мозговых инсультов и преждевременной смерти. Результаты крупных международных исследований DECODE (Diabetes Epidemiologi: Collaborative analisis Of Diagnostic criteria in Europe), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Studi), Pacific and Indian ocean, Funagata Diabetes Study, Diabetes Intervention Study, The Rancho Bernardo Study показали, что риск сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти значительно повышен при высоком постпрандиальном уровне глюкозы плазмы [4,5].

Тогда как в отношении прогностического значения нарушения гликемии натощак (НГН) нет единого мнения. Более ранние исследования [6-8] продемонстрировали отсутствие связи между НГН и последующими сердечно-сосудистыми событиями, в то время как более поздние исследования показали повышенный риск развития ССЗ у лиц с НГН [9,10]. Аналогичные данные были получены в других работах; при изучении данных из реестра Coronary Artery Surgery Study (CASS) отмечено, что гипергликемия натощак была связана с 1,2-кратным увеличением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС), тогда как не диагностированный СД был связан с 1,5-кратным увеличением риска для этих же конечных точек. Постпрандиальный уровень гликемии не был связан со значительным риском смерти после поправки на традиционные ФР, или в присутствии глюкозы натощак $< 6,1$ ммоль/л [11]. Различное предиктивное значение для НГН и нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), возможно, объясняется различными патофизиологическими механизмами развития этих состояний. НТГ представляется результатом развития периферической ИР [12-15], тогда как НГН может быть объяснено снижением секреции инсулина [16,17].

Таким образом, изучение связи различных видов гипергликемии с показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и липидного обмена, выделение отдельных компонентов

МС, влияющих на развитие и степень (ст.) АГ, позволит стратифицировать больных по величине риска развития ССЗ и разработать превентивные стратегии в отношении выявленных компонентов.

В отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК проведено исследование, целью которого явилось изучение взаимосвязи различных видов нарушения углеводного обмена с показателями обмена липидов и тяжестью АГ у больных МС и АГ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 403 больных с МС, согласно критериям ВНОК/РМОАГ 2009г все включенные в исследование пациенты имели признаки АОЖ — индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² и АГ 1-3 ст., длительность АГ — 6–15 лет, в среднем $4,8 \pm 3,2$ года. Возраст пациентов варьировал в пределах 25-66 лет, в среднем составил $41,2 \pm 0,9$ лет.

Критериями исключения были тяжелые ССЗ, включающие острый инфаркт миокарда, стенокардию III-IV функционального состояния (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), требующие немедленной терапии; вторичные АГ: реноваскулярная, эндокринная (феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, СД, тиреотоксикоз и др.); хроническая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в ≥ 2 раза); беременность и период лактации.

Окружность талии (ОТ) — показатель АОЖ (ОТ ≥ 80 см у женщин и ОТ ≥ 94 см у мужчин) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м), введенный в квадрат.

Показатели липидного обмена — холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т. е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи, при помощи ферментативного колориметрического метода с использованием наборов фирмы “DIASYS” (Германия) на биохимическом автоанализаторе “EXPRESS PLUS” (фирма “CHIRON/Diagnostics”, Великобритания). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора “Glucose GOD-PAP” (фирма “Roche”) на автоанализаторе “EXPRESS PLUS” (фирма “CHIRON/Diagnostics”, Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал *per os* 75 грамм дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения ее постпрандиального

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с МС
в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
Возраст, годы	50,8±0,6	53,8±1,7	54,2±1,0*
Вес, кг	91,3±0,8	93,7±3,5	90,1±1,07
ИМТ, кг/м ²	32,1±0,32	34,5±0,75	32,4±0,32
ОТ, см	108,4±0,55	112,8±2,0	111,7±0,8

Примечание: * — $p < 0,005$ между гр.

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов с МС
в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
ОХС, ммоль/л	5,9±0,06	6,1±0,15	6,6±0,08*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±0,06	3,7±0,08	4,1±0,08*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,02	1,18±0,03	0,96±0,02*
ТГ, ммоль/л	2,45±0,08	2,64±0,13	3,21±0,09*

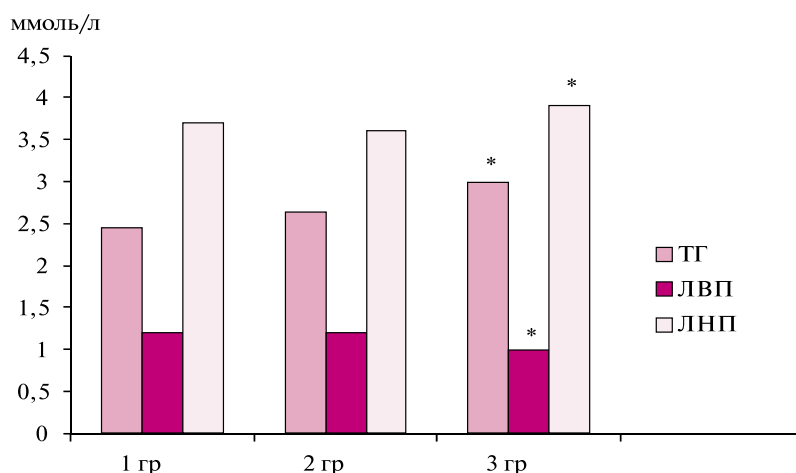
Примечание: * — $p < 0,005$ между I и III гр.

уровня. Гипергликемию натощак определяли при уровне глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, НТГ — при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л. Регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях выполняли по стандартной методике.

Определение показателей СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора “АВРМ” (Meditech, Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24–26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе Новых методов диагностики и лечения НИИ кардиологии РКНПК МЗ и СР РФ. В суточном профиле АД (СПАД) рассчитывали усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за три временных промежутка — 24 ч, день и ночь по формуле $M = \Sigma x/n$, где M — среднее значение АД; x — единичное значение АД;

n — число измерений. “Нагрузку давлением” для САД и ДАД оценивали по двум показателям: индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН) АД; ИВ определялся как процент времени, в течение которого АД превышало нормальный уровень (днем $>140/90$ мм рт. ст., ночью $>120/80$ мм рт.ст.); индекс площади (ИП) — показатель “площади под кривой” СПАД, т. е. площадь фигуры, ограниченная кривой повышенного АД и линией нормального АД для дня (140/90) и ночи (120/80 мм рт. ст.). Суточный ритм АД оценивали по ст. ночного снижения (СНС) САД и ДАД, рассчитанной по разнице между средними величинами АД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам АД (%). В качестве показателя вариабельности АД оценивали среднеквадратичное отклонение (STD) от средних значений САД и ДАД отдельно для дневных и ночных часов.

Для статистической обработки применяли метод Фишера и критерии χ^2 (параллельно вычисляли также традиционно используемый в биомедицинских



Примечание: * — $p < 0,005$ между I и III гр.

Рис. 1 Показатели липидного обмена у пациентов с МС в зависимости от вида нарушения углеводного обмена.

Таблица 3

Показатели СПАД у пациентов с МС в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
САД ₂₄ , мм рт.ст.	161,8±1,8	163,7±4,2	174,6±2,3* **
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	96,2±1,07	95,2±2,7	103,4±1,6* **
ИБ САД ₂₄ , %	66,6±1,95	62,9±4,8	75,3±2,5* **
ИБ ДАД ₂₄ , %	62,6±1,85	65,6±1,7	70,8±2,5*
СНС САД ₂₄ , %	7,9±0,42	7,7±1,13	6,5±0,52*
СНС ДАД ₂₄ , %	11,2±0,47	11,3±1,16	8,7±0,55* **
STD САД ₂₄	18,2±0,37	19,2±0,98	20,7±0,49*
STD ДАД ₂₄	14,4±0,3	15,2±0,94	16,7±0,37*
день			
САД (д), мм рт.ст.	162,3±1,7	158,8±4,3	177,2±2,01* **
ДАД (д), мм рт.ст.	97,6±1,0	92,4±2,63	105,1±1,25* **
ИБ САД (д), %	63,4±1,92	52,0±4,8	74,9±2,39* **
ИБ ДАД (д), %	61,8±1,74	48,7±4,64	70,5±2,28* **
STD САД (д)	16,07±0,32	16,2±0,38	18,7±0,49* **
STD ДАД (д)	13,6±0,31	13,3±0,57	15,8±0,4* **
ночь			
САД (н), мм рт.ст.	140,4±1,38	139,0±3,61	153,3±1,4* **
ДАД (н), мм рт.ст.	84,7±1,02	81,8±2,53	91,9±1,1* **
STD САД (н)	15,2±0,38	16,2±0,66	18,3±0,49* **
STD ДАД (н)	12,7±0,35	13,6±0,85	16,2±0,47* **

Примечание: * — p<0,005 между I и III гр.; ** - p<0,005 между II и III гр.; д — день, н — ночь.

исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ), проводили попарное сравнение заданных гр пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты имели признаки АОЖ и АГ 1-3 ст. В зависимости от показателей углеводного обмена все больные были разделены на 3 группы (гр.). В I гр. (n=196) вошли пациенты без явных нарушений углеводного обмена, II гр. (n=34) составили пациенты с изолированной гипергликемией натощак и в III гр. (n=173) вошли больные с НТГ, вне зависимости от показателей глюкозы крови натощак.

Пациенты всех 3 гр. не отличались друг от друга по весу, ИМТ и ОТ. Возраст пациентов I гр. в среднем составил 50,8±0,6 лет; по половому признаку пациенты распределились в соотношении: 65 % женщин и 35 % мужчин. Во II гр. возраст пациентов в среднем составил 53,8±1,7 лет; в данной гр. были 55 % женщин и 45 % мужчин. Возраст пациентов III гр. в среднем составил 54,2±1,0 лет; в гр. были 56 % женщин и 44 % мужчин. Таким образом, возраст пациентов с НТГ был достоверно выше, чем у больных без явных нарушений углеводного обмена (таблица 1).

При анализе показателей липидного спектра выявлено, что абсолютное большинство пациентов, включенных в исследование, имели те или

иные нарушения липидного обмена (94 %) (таблица 2). При этом у пациентов III гр. наблюдались достоверно (p≤0,05) более выраженные изменения показателей липид-транспортной системы по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (рисунок 1). Таким образом, при нарастании нарушений углеводного обмена наблюдается ухудшение показателей липидного спектра. В более ранних работах, проведенных в отделе, также была установлена тесная связь между показателями углеводного и липидного обменов [18].

Среди пациентов I гр. 1 ст. АГ регистрировалась в 36 % случаев, АГ 2 ст. выявлена у 43 % пациентов и АГ 3 ст. — у 20 % больных. Больные II гр.

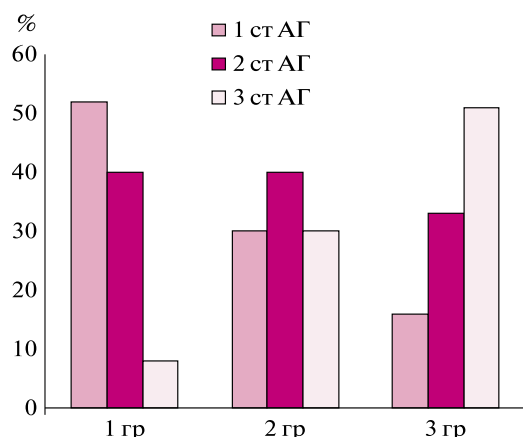


Рис. 2 Распределение больных с МС по ст АГ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена.

по степени тяжести АГ распределились следующим образом: 1 ст. АГ имели 32 % больных, 2 ст. — 50 % и 3 ст. 18 %, т. е. преобладали пациенты со 2 ст. АГ. И, наконец, у больных III гр. только в 17 % случаев регистрировалась АГ 1 ст., 2 ст. в 36 % случаев и 3 ст. у 46 % больных (рисунок 2), т. е. больные с НТГ имеют более тяжелую ст. АГ.

При анализе СПАД пациентов I гр. выявлено отклонение от нормы практически всех анализируемых параметров СМАД за сут, день и ночь (таблица 3), при этом среднее САД за сут. составило $161,8 \pm 1,8$ мм рт.ст., среднее ДАД — $96,2 \pm 1,07$ мм рт.ст. Показатели нагрузки давлением, в частности ИВ САД за сут. в данной гр. равнялся $66,6 \pm 1,95$ %, ИВ ДАД — $62,6 \pm 1,85$ %. Суточный индекс (СИ) САД, отражающий СНС САД, у пациентов I гр. в среднем был ниже нормы и составил $7,9 \pm 0,42$ %, при этом недостаточная СНС САД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 73 % больных, оптимальная ст. снижения САД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 21 % пациентов и чрезмерное снижение САД ($СИ \geq 20$ %) было у 6 % больных. СИ ДАД в среднем был в пределах нормальных значений и составил $11,2 \pm 0,47$ %, при этом недостаточная СНС ДАД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 35 % больных, оптимальная ст. снижения ДАД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 57 % пациентов и чрезмерное снижение ДАД ($СИ \geq 20$ %) было у 8 % больных. Показатели вариабельности АД — STD САД составили $18,2 \pm 0,37$ %, STD ДАД — $14,4 \pm 0,3$ %.

По данным СМАД у пациентов II гр. показатели СПАД за сут, день и ночь по сравнению с пациентами I гр. достоверно не отличались, хотя большинство анализируемых параметров имело тенденцию к ухудшению (таблица 3).

При анализе СПАД пациентов III гр. выявлено значительное повышение средних значений практически всех параметров СМАД за сут, день и ночь (таблица 3), по сравнению с пациентами I и II гр. ($p \leq 0,005$). Среднее САД за сут. составило $174,6 \pm 2,3$ мм рт.ст., среднее ДАД — $103,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. ИВ САД за сут. в данной гр. равнялся $75,3 \pm 2,5$ %, ИВ ДАД — $70,8 \pm 2,5$ %. СИ САД у пациентов III гр. в среднем был значительно ниже нормы и составил $6,5 \pm 0,52$ %, при этом недостаточная СНС САД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 79 % больных, оптимальная СНС САД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 10 % пациентов и чрезмерная СНС САД ($СИ \geq 20$ %) была у 11 % больных. СИ ДАД составил $8,7 \pm 0,55$ %, при этом недостаточная СНС ДАД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 48 % больных, оптимальная СНС ДАД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 46 % пациентов и 6 % больных наблюдалось ночное повышение ДАД ($СИ ДАД \geq 0$). Показатели вариабельности АД также значительно превышали показатели, полученные в I и II гр. — STD САД составили $20,7 \pm 0,49$ %, STD ДАД — $16,7 \pm 0,37$ %.

По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена происходит усиление тяжести АГ.

Подтверждением того, что именно НТГ является более тяжелым вариантом нарушения углеводного обмена, могут являться работы описывающие последовательность развития этих нарушений. На первом этапе снижение чувствительности периферических тканей к инсулину вызывает гипергликемию, в ответ на это увеличивается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, возникает компенсаторная ГИ, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени. Это позволяет на первых порах компенсировать гипергликемию [19]. По мере прогрессирования ИР, количество инсулина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции β -клеток поджелудочной железы является нарушение 1-й фазы секреции инсулина — фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем постпрандиальная. Формируется НТГ, а затем и СД-2. При истощении β -клеток поджелудочной железы и снижении их массы развивается инсулинопотребность (необходимость экзогенного введения инсулина для компенсации гипергликемии) [20]. При ИР дефицит внутриклеточной глюкозы приводит к переходу на альтернативный энергетический субстрат — жирные кислоты (ЖК), что сопровождается усилением продукции глюкозы в печени. Повышение продукции свободных ЖК (СЖК) еще больше снижает усвоение глюкозы [21]. Длительное течение АГ, в свою очередь, приводит к хроническому снижению периферического кровотока, за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Это также может снижать утилизацию глюкозы тканями, что повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР, которая в конечном итоге замыкает все патологические процессы при МС и вторично способствует прогрессированию Ож и АГ.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что у пациентов с НТГ по сравнению с пациентами с НГН и тем более по сравнению с пациентами без явных нарушений углеводного обмена, выявляются более тяжелые нарушения со стороны липидного спектра, они страдают более тяжелой степенью АГ и у них регистрируются более выраженные изменения параметров СМАД. НТГ, являясь более тяжелым вариантом (степенью) нарушения углеводного обмена, может сопровождаться возрастанием риска ССЗ и СД-2 у данных больных по сравнению с пациентами, имеющими НГН и особенно лицами без явных нарушений углеводного обмена.

Выводы

По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена происходит нарастание атерогенной ДЛП — достоверно повышаются уровни липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ТГ и снижается уровень ЛВП.

У пациентов с НТГ выявляется более тяжелая ст. АГ по сравнению с больными, имеющими

гипергликемию натощак, и, особенно, с пациентами без явных нарушений углеводного обмена.

По мере нарастания нарушений углеводного обмена происходит повышение средних значений практически всех параметров СМАД за сут, день и ночь — увеличение средних значений АД, повышение нагрузки давлением и вариабельности САД и ДАД.

Литература

1. Donahue RP, Orchard TJ. Hyperinsulinemia and resistance: association with cardiovascular disease. *Cardiovasc risk factors* 1993; 1: 12-8.
2. Bjorntop P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis* 1990; 10: 493-6.
3. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-6.
4. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European Studies. *Diabetologia* 1999; 42: 654-74.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
6. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
7. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16: 212-8.
8. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
9. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
10. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: A marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141: 485-90.
11. Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, et al. Fasting but not postprandial (postmeal) glycemia predicts the risk of death in subjects with coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2007; 23 (11): 873-8.
12. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF, Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-50.
13. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.
14. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
15. Piche ME, Lemieux S, Perusse L, Weisnagel SJ. High normal 2-hour plasma glucose is associated with insulin sensitivity and secretion that may predispose to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 732-40.
16. Carnevale Schianca GP, Rossi A, Sainaghi PP, et al. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: Importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1333-7.
17. Festa A, D'Agostino R, Hanley AJ, et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004; 53: 1549-55.
18. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. *Media Medica* 2008; 319 p. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика 2008; 319 с.).
19. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-60.
20. Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ, et al. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization; a new message from insulin gene. *Diabetes* 1994; 43 (9): 1085-9.
21. Frazee E. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrin Metab* 1995; 61: 405-9.