

Вопросы формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (по данным анализа вариабельности сердечного ритма)

Э.В. Минаков, Л.А. Кудаева

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. Воронеж, Россия

Cardiac neuropathy development in patients with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism disturbances (heart rate variability analysis)

E.V. Minakov, L.A. Kudaeva

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh, Russia

Цель. Изучить вопросы раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом (МС) и нарушением углеводного обмена на основе оценки вариаций коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР).

Материал и методы. Обследованы 90 пациентов. Выделены 3 сопоставимые по возрасту группы (гр.): гр. I (n=30) — пациенты с МС и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), гр. II (n=30) — пациенты с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с длительностью СД 5—10 лет, гр. III (n=30) — гр. контроля (ГК) — практически здоровые люди. Все обследуемые прошли общеклиническое обследование, суточное мониторирование ЭКГ с использованием системы “Холтер-ДМС” с последующим анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР): традиционных параметров — RMSSD, pNN50, новых показателей — ВКР, СВВР.

Результаты. При анализе наборов величин ВКРМ выявлено нарушение монотонности нарастания ВКРМ при уменьшении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в гр. I и II. Отмечалось значимое снижение СВВР у пациентов гр. II в течение всех периодов мониторирования. В гр. I величины СВВР, определенные за 24 ч, в утренние часы были снижены, ночью — находились в пределах нормы. По результатам анализа RMSSD, pNN50 у больных II гр. было выявлено значительное снижение этих параметров в исследуемые периоды, у лиц из I гр. — полученные величины попадали в диапазон нормальных, но значения pNN50 в утренние часы находились около нижней границы определенной для них нормы.

Заключение. Анализ ВСР позволил выявить начальные, полностью обратимые в ночное время проявления кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ. Было отмечено преимущество нового параметра СВВР перед традиционными показателями (RMSSD, pNN50) для выявления признаков кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ.

Ключевые слова: диабетическая кардиальная нейропатия, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, вариабельность сердечного ритма, средневзвешенная вариация ритмограммы.

Aim. To investigate the early stages of cardiac neuropathy development in patients with metabolic syndrome (MS) and carbohydrate metabolism disturbances, based on the analyses of short segment rhythmogram variation (SSV) and average weighted rhythmogram variation (AWV).

Material and methods. In total, 90 patients were divided into three groups: Group I (n=30) included MS patients with impaired glucose tolerance (IGT); Group II (n=30) included MS patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), with DM-2 duration of 5—10 years; Group III (n=30) included healthy controls. All participants underwent general clinical examination, 24-hour ECG monitoring (Holter-DMS system), with subsequent heart rate variability (HRV) analysis of both traditional (RMSSD, pNN50) and new (SSV, AWV) parameters.

Results. Impaired monotonous increase of SSV during HR deceleration was observed in Groups I and II. A substantial AWV reduction was observed in Group II during all monitoring periods. In Group I, circadian AWV

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: chernyh_lyuda@mail.ru
Тел.: 8(960) 134 42 94

[Э. В. Минаков — заведующий кафедрой госпитальной терапии, Л. А. Кудаева — врач-кардиолог Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО “РЖД”, соискатель кафедры].

values were decreased in the morning and normal in the night. In Group II, RMSSD and pNN50 values were significantly reduced during the 24 hours of the monitoring, while in Group I, these values were normal, with some reduction in the morning.

Conclusion. HRV analysis identified early, completely reversible during the night, manifestations of cardiac neuropathy in patients with MS and IGT. A new parameter AWW was more effective than the traditional parameters (RMSSD, pNN50) in diagnosing cardiac neuropathy in MS and IGT patients.

Key words: Diabetic cardiac neuropathy, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, heart rate variability, average weighted rhythmogram variation.

Диабетическая кардиальная нейропатия (ДКН) является ранним и наиболее прогностически неблагоприятным признаком поражения вегетативной нервной системы (ВНС) у больных сахарным диабетом (СД). Частота распространения этого осложнения по разным данным составляет 73–93 % [1,2]. С ДКН связывают увеличение смертности больных СД. По результатам мета-анализа, в течение 5,8-летнего наблюдения смертность в группе (гр.) больных СД и ДКН составила 29 % по сравнению с 6 % в гр. без патологии ВНС. Больные СД, осложненным ДКН, погибают в течение 5–7 лет [3]. В многочисленных работах подчеркивается, что даже доклиническая стадия ДКН ухудшает прогноз жизни, значительно повышает вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) [4,5].

Однако проблема поражения ВНС при СД остается до настоящего времени недостаточно разработанной в плане таких важных вопросов, как ранняя диагностика, определение степени обратимости и возможностей коррекции на начальных этапах формирования этой патологии, когда еще отсутствуют необратимые изменения нервного волокна.

В этом аспекте перспективным представляется более детальное изучение состояния, предшествующего развитию СД, а именно метаболического синдрома (МС) в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Именно на этапе МС и НТГ запускаются основные механизмы патогенеза кардиальной нейропатии: гипергликемия, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндотелиальная дисфункция (ЭД), увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), увеличение тромбогенного потенциала плазмы крови и др. При этом доказанным является тот факт, что изменения, возникающие в этот период, в большинстве своем являются полностью обратимыми [6–8].

Целью работы является изучение вопросов раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с МС и нарушением углеводного обмена на основании оценки вариаций коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР).

Материал и методы

Обследованы 90 пациентов в возрасте 24–60 лет (средний возраст $44,84 \pm 8,3$). Выделены 3 сопоставимые по возрасту гр.: гр. I — пациенты МС и НТГ ($n=30$), гр. II — пациенты с МС и СД 2 типа (СД-2) с длительностью

СД 5–10 лет ($n=30$), гр. III — гр. контроля (ГК) — практически здоровые люди ($n=30$) с нормальными показателями жирового, углеводного обмена, нормальной массой тела (МТ), без патологии сердечно-сосудистой системы.

МС диагностирован согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению метаболического синдрома 2007г [9]. У всех пациентов гр. I и II отмечалось ожирение по абдоминальному типу (АО) — для женщин окружность талии (ОТ) >88 см, для мужчин >102 см, артериальная гипертензия (АГ) I, II степеней (ст.) средней длительностью $3,5 \pm 1,2$ года, нарушение углеводного обмена в виде НТГ или СД-2. Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, АГ III ст., хроническая сердечная недостаточность, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, патология клапанного аппарата, СД в стадии декомпенсации, патология щитовидной железы, онкологические заболевания.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнез жизни, заболевания, объективный осмотр с определением антропометрических показателей — индекс массы тела, ОТ, артериальное давление, общеклинические и лабораторные методы исследования: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови (глюкоза, холестерин, нейтральные жиры и триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин и др.

Для диагностики нарушений углеводного обмена определяли уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы. Оценку результатов данного теста проводили в соответствии с критериями ВОЗ по диагностике СД и других видов гипергликемий 1999 [9].

Каждому из обследуемых было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с использованием системы “Холтер-ДМС” с последующей оценкой variability сердечного ритма (ВСР). Анализировали традиционные параметры ВСР, такие как стандартное отклонение суммы квадратов разницы между прилежащими интервалами R-R за 24 ч (RMSSD), процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50). Соответствие норме определяли согласно классификации Bigger 1995 г [10, 11].

Применяли разработанный в РКНПК новый подход к изучению ВСР, базирующийся на оценке коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) [12]. Ниже дано краткое описание алгоритма построения указанных параметров.

Исследуемая ритмограмма разбивается на короткие участки, содержащие по 33 интервала RR; для каждого участка вычисляется среднее значение:

Таблица 1

Изменение динамики величин ВКРМ (мс) у представителей каждой из наблюдаемых групп

| Диапазон изменения интервала R-R, мс | < 572 | 572–648 | 648–724 | 724–800 | 800–872 | 872–948 | 948–1024 | >1024 |
|--------------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|-------|
| Здоровый обследуемый К., 33 г. | - | 240 | 248 | 556 | 688 | 880 | 1028 | 1556 |
| Больной с МС и НТГ, Ч., 34 г. | 112 | 340 | 540 | 580 | 448 | 664 | 988 | 1000 |
| Больной с МС и СД-2, Н., 31 г. | - | 104 | 152 | 160 | 168 | 236 | 228 | - |

Таблица 2

Средние значения и стандартные отклонения параметра СВВР (мс), для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных МС и СД-2

| Период | Здоровые | МС и НТГ | МС и СД-2 | Различия в гр. |
|-----------------------------------|----------------|---------------|--------------|----------------|
| Все исследование (24 ч) | 1554,29±157,83 | 880,15±35,25 | 715,94±31,08 | a*, b*, c* |
| Ночные часы (01:00:00–05:00:00) | 1821,14±369,31 | 1041,38±45,34 | 856,45±37,86 | a*, b*, c** |
| Утренние часы (08:00:00–12:00:00) | 1418,29±153,24 | 779,23±43,83 | 659,48±41,71 | a*, b*, c*** |

Примечание: достоверность различий между гр.: *-p<0,001; **-p<0,01; ***-p<0,05; a – между гр. здоровых и МС и НТГ; b – между гр. здоровых и МС и СД-2; c – между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

$RRM = 1/33 \times SRR(k)$, где $k=1, \dots, 33$, и характеризующая синусовую аритмию вариация ВКР, определяемая равенством $VKP = S \text{ abs} [RR(k \pm 1) - RR(k)]$, где $k=1, \dots, 32$.

На всем исследуемом промежутке времени ВСП оценивается при помощи статистического анализа RRM и ВКР. Диапазон значений величин RRM, измеренных в миллисек., разбивается на восемь частей: RRM < 575, 575–649, 650–724, 725–799, 800–874, 875–949, 950–1024, >1025.

Вычисляются: ВКРМ (i) – среднее значение величин ВКР всех пар (ВКР, RRM), попавших в i-ю группу, и $prg(i)$ (i=1, ..., 8) – процент от общего числа имеющихся пар.

Для того, чтобы охарактеризовать отклонение ВСП индивидуального пациента от средних значений нормы, регулярный рост ВКРМ (i) с ростом RR учитывается умножением ВКРМ (i) на весовой коэффициент $q(i) = MN(8)/MN(i)$, где MN(i) – среднее значение ВКРМ (i) для нормы. Для возрастающих диапазонов изменения RRM весовые коэффициенты q(i) соответственно равны 3,04, 2,75, 2,33, 1,88, 1,56, 1,34, 1,15 и 1. Вся же ВСП пациента описывается СВВР, определяемой равенством

$$СВВР = S [prg(i) \times q(i) \times ВКРМ(i)], \text{ где } i=1, \dots, 8.$$

ВСП считалась не сниженной при СВВР > 990 мс, при 750–990 мс – средне сниженной, а в случае < 750 мс – сильно сниженной.

Более подробно методика вычисления ВКРМ, СВВР и их применения при анализе ВСП у различных категорий обследованных пациентов представлена в работах [13,14].

При статистическом анализе использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.0). Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых отличий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

При анализе наборов величин ВКРМ (i) оценивали два их свойства – характер монотонности измене-

ния величин ВКРМ в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и СВВР как усредненную величину дыхательной аритмии на определенном промежутке времени (24 ч, утренние, ночные часы).

В таблице 1 представлены примеры динамики ВКРМ в зависимости от ЧСС. У здорового пациента при снижении ЧСС значения ВКРМ монотонно растут. У пациентов с МС и НТГ, МС и СД-2 эта зависимость нарушается.

В таблице 2 представлены значения параметра СВВР в исследуемых гр., определенные за весь период мониторинга (24 ч), в ночные (1:00:00–5:00:00), утренние часы (8:00:00–12:00:00). Анализ полученных результатов показывает, что во всех гр. отмечается снижение значений СВВР в дневное время по сравнению с ночным периодом, что связано с процессами физиологической активации симпатического отдела ВНС в дневное время в ответ на бытовую активность. Однако у здоровых лиц средние значения СВВР, определенные в утренние и ночные часы попадают в диапазон нормальных. У пациентов с МС и СД-2 полученные результаты остаются патологически низкими на протяжении этих этапов мониторинга. В гр. пациентов с МС и НТГ ночью значения СВВР нормальные, в то время как в утренние часы снижены и не попадают в диапазон нормальных.

У лиц с МС и НТГ наблюдается умеренное, у больных с МС и СД-2 значительное снижение параметра СВВР, определенного за 24 ч мониторинга.

В таблицах 3 и 4 представлены результаты изучения традиционных показателей ВСП – RMSSD, pNN50, определенных за весь период исследования, в утренние, ночные часы. Выявлено значительное снижение исследуемых параметров у лиц с МС и СД-2 на протяжении всех исследуемых периодов мониторинга (24 ч, утренние, ночные часы). Показатели ВСП в гр. пациентов с МС и НТГ

Таблица 3

Средние значения и стандартные отклонения параметра RMSSD (мс)
для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных МС и СД-2

| Период | Здоровые | МС и НТГ | МС и СД-2 | Различия в гр. |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|----------------|
| Все исследование (24 ч) | 53,14±9,63 | 22,0±1,30 | 14,55±1,10 | a*, b*, c** |
| Ночные часы (01:00:00—05:00:00) | 69,71±17,32 | 31,40±2,92 | 15,43±1,45 | a**, b*, c* |
| Утренние часы (08:00:00—12:00:00) | 42,86±9,90 | 23,60±5,36 | 12,47±1,03 | b*, c*** |

Примечание: достоверность различий между гр.: *-p<0,001; **-p<0,01; ***-p<0,05; a — между гр. здоровых и МС и НТГ; b — между гр. здоровых и МС и СД-2; c — между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

Таблица 4

Средние значения и стандартные отклонения параметра pNN50 (мс),
для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных с МС и СД-2

| Период | Здоровые | МС и НТГ | МС и СД-2 | Различия в гр. |
|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|----------------|
| Все исследование (24 ч) | 16,14±2,62 | 3,79±0,57 | 2,21±0,27 | a*, b*, c** |
| Ночные часы (01:00:00—05:00:00) | 29,29±4,92 | 9,40±1,84 | 2,74±0,78 | a*, b*, c* |
| Утренние часы (08:00:00—12:00:00) | 13,71±4,23 | 2,98±1,02 | 1,14±0,10 | a*, b*, c*** |

Примечание: достоверность различий между гр.: *-p<0,001; **-p<0,01; ***-p<0,05; a — между гр. здоровых и МС и НТГ; b — между гр. здоровых и МС и СД-2; c — между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

занимают некоторое промежуточное положение между результатами, полученными у здоровых лиц и больных СД-2 и с МС, при этом численно попадают в диапазон нормальных значений. Вместе с тем нельзя не отметить, что значения параметра pNN50, определенные у данных пациентов в утренние часы, находятся около нижней границы нормы.

Обсуждение

ДКН ассоциируется со снижением вариабельности ЧСС. Для выявления уменьшенного диапазона колебаний ЧСС у больных с парасимпатической недостаточностью наиболее чувствительным считается метод 24-часового мониторирования ЭКГ с последующим анализом ВСР. Тесты Вальсальвы, ортостатическая и дыхательная пробы оказываются менее эффективными. Среди показателей во временной области наиболее часто используются показатели RMSSD, pNN50, являющиеся специфическими критериями активности парасимпатической нервной системы [15]. В настоящем исследовании оценивали такие параметры ВСР, ВКРМ, СВВР. Набор параметров ВКРМ характеризует усредненную зависимость дыхательной аритмии от ЧСС. Монотонное возрастание величин ВКРМ при нарастании RRM отражает нарастание дыхательной аритмии при уменьшении ЧСС и характерно для ВСР здоровых лиц. При различных заболеваниях (в т.ч. и у обследуемых с МС и СД-2, МС и НТГ) эта монотонность часто нарушается. Параметр СВВР дает усредненную величину дыхательной аритмии на исследуемом промежутке времени. Снижение величины дыхательной аритмии, которое проявля-

ется в уменьшении параметра СВВР, является признаком более напряженного состояния организма с активацией симпатического отдела ВНС, ухудшения функционального состояния обследуемого [16].

По результатам работы были выявлены признаки выраженной кардиальной нейропатии у больных СД-2 и МС, о чем свидетельствуют низкие значения традиционных показателей ВСР, параметра СВВР, определенные за весь период мониторирования, утренние, ночные часы, нарушение монотонности нарастания величин ВКРМ при увеличении RRM. В ходе анализа ВСР у лиц с МС и НТГ также были обнаружены признаки снижения общей ВСР, ухудшения функционального состояния обследуемых, дисбаланса в вегетативной регуляции ритма сердца, отличием можно считать лишь ст. выраженности выявленных изменений и тенденцию к их полной обратимости в ночное время. Полученные данные указывают на наличие начальных симптомов кардиальной нейропатии у лиц с МС и нарушением углеводного обмена в форме НТГ, т.е. в отсутствие СД-2. Однако нельзя не отметить, что в настоящее время нет достоверных данных о механизмах нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с МС и НТГ. Теоретически данный процесс может быть рассмотрен с позиций уже изученного патогенеза кардиальной нейропатии на этапе манифестного СД-2. Основопологающую роль в развитии диабетической кардиальной нейропатии играют гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) или недоста-

точность β -клеток, и связанные с ними ЭД, нарушения жирового обмена, изменения реологических свойств крови [17-21]. Вместе с тем, известно, что действие этих факторов начинается задолго до развития СД, а именно на этапе МС и нарушения углеводного обмена в виде НТГ [22-24]. Следовательно, процесс формирования кардиальной нейропатии также может запускаться намного раньше, что подтверждается результатами проведенного в работе анализа ВСР, показавшего наличие признаков кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ.

На основании сравнительного анализа традиционных показателей и параметров СВВР, ВКРМ можно сделать вывод о том, что при диагностике кардиальной нейропатии у пациентов с МС и СД-2 информативны все используемые в исследовании показатели. Для оценки ВСР у пациентов с МС и НТГ применение только RMSSD, pNN50 является недостаточным, т. к. получаемые значения находятся в пределах нормы и следовательно не являются показательными, демонстрируют только некоторую тенденцию к вегетативному дисбалансу с подавлением парасимпатического отдела ВНС. Более чувствительным у лиц

с МС и НТГ оказался метод, основанный на исследовании вариаций ВКР — определении ВКРМ, СВВР. Полученные низкие значения параметра СВВР, не попадающие в диапазон нормы, определенной для данного показателя, позволяют более определенно судить о ВСР и соответственно состоянии ВНС у пациентов с МС и НТГ.

Заключение

Таким образом, на основании анализа ВСР у лиц с нарушением углеводного обмена можно сделать вывод о том, что процесс формирования кардиальной нейропатии начинается задолго до развития СД-2, еще на этапе МС и НТГ.

Неоспоримой является потребность дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе развития кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ, когда все изменения еще обратимы, и, следовательно, лечебное воздействие будет максимально эффективно.

Следует отметить высокую практическую значимость применения метода анализа ВСР и прежде всего нового параметра СВВР в целях ранней диагностики начальных признаков кардиальной нейропатии у лиц с МС и НТГ.

Литература

1. М. И. Балаболкин Диабетическая невропатия. Ж неврол психиатр 2003; 10: 57—65.
2. Х. М. Торшхоева Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет 2004; 1: 38—44.
3. Вейн М. (ред.) Вегетативные расстройства. М.: МИА 2003; 46—50.
4. А. Л. Верткин, С. А. Зорина, Л. М. Ибрагимова и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. РМЖ 2005; 13(20): 28—34.
5. О. В. Занозина, Г. М. Варварина, Г. П. Рунов, Л. С. Снегирева Диабетическая нейропатия: клинические проявления, вопросы диагностики и патогенетической терапии. Учебно-методическое пособие. Н.Новгород: Издательство НГМА 2006; 8—10.
6. И. Е. Чазова Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. Сердце 2005; 5(23); 4: 232—5.
7. Н. В. Перова, В. А. Метельская, М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. Профил заб укреп здор 2001; 1: 29—31.
8. М. Н. Мамедов Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Пособие для врачей. Москва 2006; 22—4.
9. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Приложение № 2 к ж “Кардиоваск тер профил” 2007; 6: 1—23.
10. А. В. Соболев Анализ вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. Функц диагн 2006; 2: 14—5.
11. Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев Вариабельность ритма сердца. Монография. М.: издательство “Стар Ко” 1998; 39—43.
12. А. В. Соболев Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании. Вест аритмол 2002; 26: 21—5.
13. А. В. Соболев Использование средневзвешенной вариации ритмограммы в оценке динамики функционального состояния пациента. Москва 2006; 4—5.
14. А. В. Соболев Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациента. Кардиология 2003; 8: 16—21.
15. Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва Медпрактика-М 2005; 84—90.
16. А. В. Соболев, Л. Н. Лютикова, Г. В. Рябыкина и др. Вариация ритмограммы как новый метод оценки вариабельности сердечного ритма. Кардиология 1996; 4: 42—4.
17. Е. И. Соколов Диабетическое сердце. М.: Медицина 2002; 152—63.
18. Х. М. Торшхоева Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет 2004; 1: 38—44.
19. Е. И. Соколов, О. С. Зайчикова Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии. Пробл эндокрин 1996; 42(6): 56—64.
20. С. В. Котов, А. П. Калинин Диабетическая нейропатия. М.: Медицина 2000; 38—43.
21. Kempler P. Neuropathies — pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Hungary 2002; 212—20.
22. И. Е. Чазова, В. Г. Мычка Метаболический синдром. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 32—7.
23. Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. ММЖ 2002; 5: 413—5.
24. Furukava S, Fujita T, Shimabukoro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114(12): 1752—17(2): 126—36.

Поступила 29/06—2009