

Е.А. ЕРМАКОВА, А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Н.А. ЧЕРНИКОВА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Многочисленными исследованиями показано, что сахарный диабет и артериальная гипертензия схожим образом ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Наличие обоих заболеваний повышает риск смерти в 2 раза. При этом в 80% случаев сахарный диабет сопровождается артериальной гипертензией [1, 2]. В основе тесной взаимосвязи этих заболеваний лежит единство патогенетических звеньев, в частности инсулинорезистентности и гиперсимпатикотонии.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
артериальная гипертензия
самоконтроль гликемии
контроль артериального давления

Известно, что инсулинорезистентность еще до развития клинических проявлений сахарного диабета и гипертонической болезни приводит к повреждению сосудистой стенки. По данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), жесткость сосудистой стенки являлась предиктором развития артериальной гипертензии: при снижении эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение риск развития артериальной гипертензии увеличивался на 15% [3].

Для понимания связи инсулинорезистентности и повреждений сосудистой стенки напомним механизм действия инсулина. В норме инсулин через рецептор сосудистой стенки IRS-1 активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназу B, что в итоге инициирует эндотелиальную NO-синтазу и приводит к синтезу NO и, соответственно, вазодилатации. С другой стороны, инсулин стимулирует синтез эндотелина-1 через воздействие на митоген-активированную протеинкиназу MAPK, т.е. вызывает вазоконстрикцию. Таким образом, воздействие инсулина на эндотелий создает баланс между вазодилатирующим, антитромботическим и противовоспалительным эффектами и вазоконстрикторными, воспалительными и тромботическими эффектами.

При инсулинорезистентности вследствие фосфорилирования IRS-1 снижается синтез NO, т.е. нарушается процесс вазодилатации. При этом сохраняются вазоконстрикторные эффекты инсулина. Таким образом, инсулинорезистентность провоцирует увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, что приводит к развитию артериальной гипертензии.

Еще одним пусковым механизмом развития гипертонии и сахарного диабета является дисбаланс вегетативной нервной системы, проявляющийся гиперсимпатикотонией. В основе этого явления среди прочих причин лежат

гиперлептинемия и гиперинсулинемия. Остановимся на них подробнее.

Считается, что при ожирении формируется избирательная резистентность к лептину. По каким-то причинам, не установленным в настоящий момент, возникает нарушение чувствительности к лептину в аркуатных ядрах гипоталамуса (рецептор STAT 3), в результате блокируется анорексигенный эффект лептина. Однако при этом сохраняется чувствительность в вентромедиальных и дорсальных ядрах гипоталамуса, воздействие на них лептина приводит к активации симпатического влияния [4].

Гиперсимпатикотония приводит к повышению экспрессии гена, ответственного за синтез ангиотензиногена в жировой ткани, что активирует ренин-ангиотензиновую систему в почках. Образующийся при этом ангиотензин II, в свою очередь, является мощным вазоконстрикторным пептидом и дополнительно к этому, через воздействие на рецепторы AT1, увеличивает экспрессию рецепторов SGLT2 в почках. Соответственно, повышается реабсорбция глюкозы, и происходит задержка натрия [5]. Этим можно объяснить способность ингибиторов рецепторов SGLT2 оказывать умеренный гипотензивный эффект, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулинорезистентность провоцирует увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, что приводит к развитию артериальной гипертензии

Помимо этого, ангиотензин II стимулирует выработку в надпочечниках альдостерона. В то же время известно, что имеется прямая связь между увеличением уровня альдостерона и сердечно-сосудистыми осложнениями. Также было выявлено, что пациенты с сахарным диабетом и повышенным уровнем альдостерона имели на 10% выше риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами с нормальным уровнем альдостерона [6, 8]. Патогенетический механизм этой зависимости объясняется воздействием альдостерона на сосуды. Альдостерон за счет активации NADPH-оксидазы и перекисного окисления липидов приводит к снижению биодоступности NO, дополнительно он модулирует экспрессию натриевых

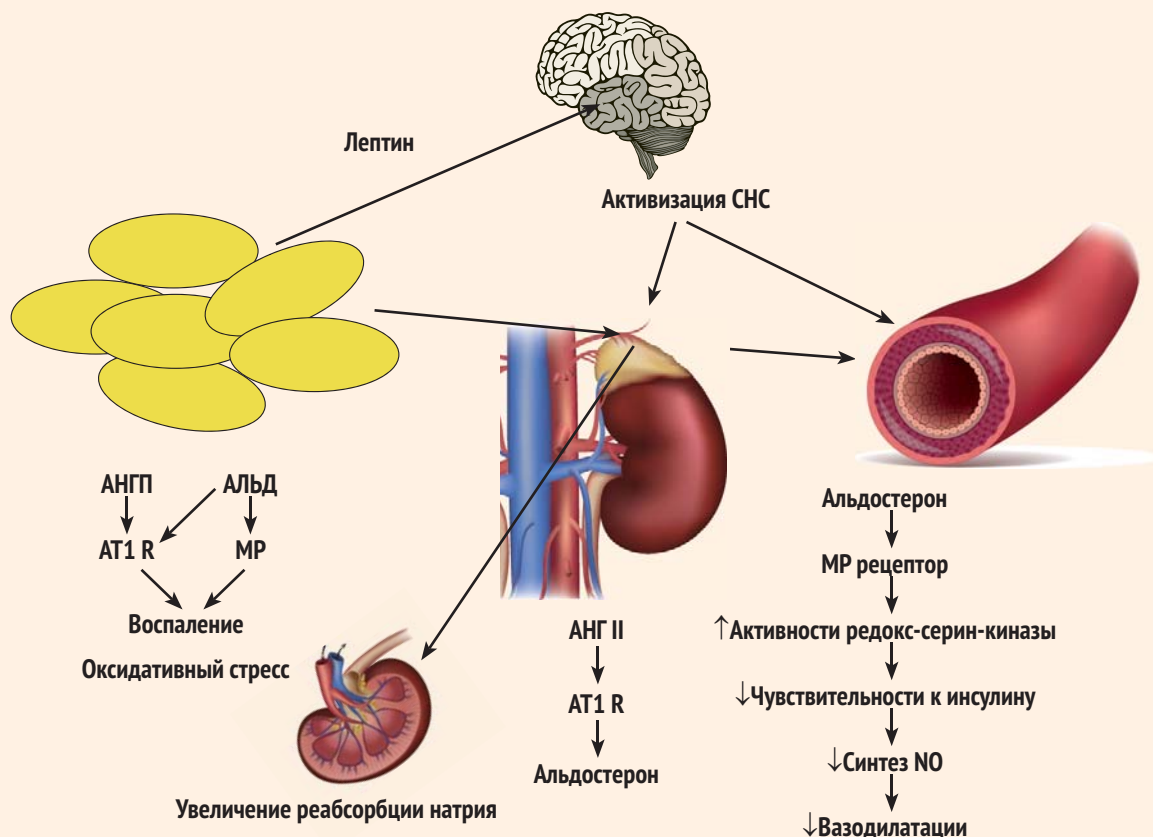
каналов на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Кроме того, альдостерон способствует дальнейшему прогрессированию инсулинорезистентности, т. к. активирует серин-киназу, что вызывает деградацию IRS-1 (рис. 1).

В дальнейшем по мере прогрессирования сахарного диабета происходит поражение всех отделов вегетативной нервной системы, что было подтверждено в исследовании, проведенном на нашей кафедре. В исследовании приняло участие 86 пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа и сопутствующей артериальной гипертензией. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД. Параллельно определялись параметры углеводного обмена по исследованию гликемии капиллярной крови, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью прибора непрерывного мониторирования гликемии CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) аппаратом CGMS System Gold фирмы Medtronic MiniMed. Напомним, что для калибровки данного прибора необходимо как минимум четырехкратное определение гликемии в капиллярной крови с помощью портативного глюкометра. Глюкометр выбирался на основании рекомендаций американской Ассоциации диабета от 2011 г. [29] по качеству тест-полосок, в которых при гликемии ≥ 100 мг/дл (5,5 ммоль/л) погрешность измерений не должна превышать 15%, а при гликемии меньше данной цифры погрешность не более 15 мг/дл (0,83 ммоль/л). Также учитывались рекомендации ISO

(Международная организация по стандартизации) от 2003 г. [30], по которым расхождение при гликемии >75 мг/дл (4,2 ммоль/л) не должно превышать 20% и 15 мг/дл (0,83 ммоль/л) при гликемии ≤ 75 мг/дл. Учитывая, что большинство пациентов были из старшей возрастной группы (средний возраст составил $67,5 \pm 8,4$), при выборе обращалось внимание на простоту использования глюкометра. Известно, что многие модели глюкометров требуют кодирования – это усложняет работу с ними. При этом результатами исследования Raine с соавт. было выявлено, что до 16% пациентов неверно кодируют свои глюкометры [31]. На настоящий момент наиболее простым в использовании является глюкометр с системой «no coding», который и был выбран для проведения исследования.

В ходе проведенного исследования были получены данные, подтверждающие вовлечение автономной нервной системы, но с преимущественным поражением парасимпатического отдела и с развитием относительной гиперсимпатикотонии. Данный результат подтверждает выявленная нами достоверная прямая связь между уровнем HbA1c и индексом отношения LF/HF ($r = 0,346$, $p = 0,021$). Низкочастотный компонент (LF) характеризует симпатический отдел автономной нервной системы, высокочастотный компонент HF отражает функциональные особенности парасимпатического отдела нервной системы. В свою очередь относительная гиперсимпатико-

Рисунок 1. Связь сердечно-сосудистых осложнений с активацией ренин-ангиотензиновой системы



тония ведет к дальнейшему росту артериального давления. Это подтверждает выявленная нами прямая достоверная связь между отношением LF/HF и средним уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,6023$, $p = 0,024$), суточным индексом времени (ИБВ) ($r = 0,5607$, $p = 0,037$) и индексом площади (ИП) ($r = 0,5423$, $p = 0,034$). Высокочастотный компонент (HF), характеризующий парасимпатический отдел автономной нервной системы, обратно коррелировал со средним уровнем систолического давления ($r = -0,405$, $p = 0,05$) и индексом площади гипертонии ($r = -0,405$, $p = 0,04$). С поражением парасимпатической нервной системой также были связаны такие характеристики артериального давления, как величина утреннего подъема и вариабельность артериального давления. Чем больше была подавлена парасимпатическая система, тем выше были эти показатели.

Таким образом, гиперсимпатикотония является общей отправной точкой в развитии как сахарного диабета, так и артериальной гипертензии. Формирование по мере прогрессирования заболевания относительной гиперсимпатикотонии приводит к дальнейшему прогрессированию нарушения углеводного обмена и росту артериального давления.

Широкое распространение артериальной гипертензии среди пациентов с сахарным диабетом указывает на необходимость проведения своевременной диагностики.

Гиперсимпатикотония является общей отправной точкой в развитии как сахарного диабета, так и артериальной гипертензии

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

На настоящий момент основным методом оценки артериального давления, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского медицинского общества по артериальной гипертензии, является клиническое измерение артериального давления. Этот метод позволяет оценить артериальное давление в данный момент времени. С клинической точки зрения крайне важно оценивать показатели артериального давления в течение суток. К показателям, характеризующим суточное давление, можно отнести среднее артериальное давление, индекс площади и время гипертонии, отражающие процент времени, когда цифры артериального давления превышают целевые значения. Данную информацию можно получить с помощью суточного мониторинга артериального давления. По данным мониторинга рассчитываются средние дневные и средние ночные значения артериального давления и их соотношение. Важность оценки данных показателей у пациентов с сахарным диабетом показывают результаты нашего исследования, т. к. повышение среднего уровня систолического артериального давления у пациентов с СД 2-го типа и ИБС является предиктором ишемии миокарда и желудочковых нарушений ритма.

Уровень систолического артериального давления оказался достоверно выше в группе пациентов с ишемией миокарда в дневное время ($p = 0,043$) и в ночное время ($p = 0,01$). Кроме того, у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма были зафиксированы достоверно более высокие показатели артериального давления.

Относительный риск сердечно-сосудистой смертности при отсутствии ночного снижения артериального давления у нормотоников повышается в 2,78 раза, а у гипертоников в 6,27 раза

Аритмогенный характер гипертонии среди прочего проявляется удлинением скорректированного интервала QT. Нами была выявлена достоверная прямая связь между среднесуточным систолическим артериальным давлением ($r = 0,98$, $p = 0,001$) и среднесуточным диастолическим артериальным давлением ($r = 0,65$, $p = 0,04$) с продолжительностью интервала QT. При этом продолжительность интервала QT у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма была достоверно длиннее ($p = 0,003$). Для оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска необходимо не только исследование среднего уровня артериального давления, но и его вариабельности, величины ночного снижения и утреннего подъема артериального давления. Напомним, что в норме у человека существуют циркадные ритмы со снижением артериального давления в ночные часы, достигающие минимума между 2 и 5 ч, с последующим резким повышением артериального давления (превышающее ночное давление в среднем на 20 мм рт. ст. и дневное давление на 10 мм рт. ст.). У здоровых лиц в норме происходит ночное снижение АД на 10–22% (группа dipper) по сравнению с уровнем дневного АД. Недостаточным снижением АД в ночное время считается уменьшение менее чем 10% (группа non-dipper), отсутствие снижения АД в ночное время или его повышение относится к устойчивому повышению АД в ночное время (группа night-peaker), к чрезмерному снижению ночного АД относится уменьшение более чем на 20% (группа over-dipper). Как показывают исследования, 73,5% пациентов с СД 2-го типа имеют недостаточную степень снижения ночного артериального давления (группа non-dipper), у 11% ночное давление превышает дневное (night-peaker) [1]. При этом в исследовании PIUMO было выявлено, что отсутствие ночного снижения артериального давления приводит к значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности [1]. Схожие данные были получены и в Охасамском исследовании [9]: относительный риск сердечно-сосудистой смертности при отсутствии ночного снижения артериального давления у нормотоников повышается в 2,78 раза, а у гипертоников в 6,27 раза. При нормальном профиле артериального давления у нормотоников относительный риск составляет 1,0, а у гипертоников 1,92. Таким образом, относительный риск сердечно-сосудистой смертности у нормотоников при нарушении суточ-

ного профиля артериального давления даже выше, чем у гипертоников при сохранном суточном ритме. Отсутствие ночного снижения артериального давления также приводит к дополнительному поражению почек. В исследовании у пациентов с гипертонической болезнью сердца пациенты с суточным профилем non-dipper имели достоверно большее снижение клиренса креатинина и повышение экскреции белка с мочой через 3 года наблюдений по сравнению с пациентами с сохранным суточным профилем [10]. Недостаточное снижение артериального давления увеличивает риск и цереброваскулярных осложнений [11]. В настоящее время существует несколько гипотез о возможных причинах нарушения суточного профиля. В некоторых исследованиях была выявлена взаимосвязь атеросклеротического поражения сосудов и нарушения суточного профиля артериального давления. Но не совсем ясно, что является причиной, а что следствием. С одной стороны, ночная гипертензия усугубляет поражение органов-мишеней при гипертонической болезни, но с другой – атеросклероз приводит к нарушению барорефлекторной чувствительности в зоне каротидного синуса, что может быть причиной нарушения суточного профиля артериального давления. Так, по данным исследования Зелвея П.А с соавт., увеличение толщины интима-медиа отмечалось у 30% с профилем non-dipper и только у 9% при профиле dipper. В нескольких работах отмечалась связь недостаточного ночного снижения артериального давления с дисбалансом вегетативной нервной системы (повышение активности симпатического отдела и снижение парасимпатического) [12–14]. Возможный механизм данных изменений: прямое вазоконстрикторное действие гиперсимпатикотонии или опосредованно через увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во время сна. Так, по результатам исследования N. Frizina с соавт., у non-dipper отмечается недостаточное повышение парасимпатической нервной системы в ночное время. В японском исследовании было установлено, что степень ночного снижения артериального давления зависит от уровня норадреналина днем. В работе Deyneli с соавт. была выявлена обратная корреляционная связь повышения дисперсии QT со степенью снижения ДАД ночью. На основании чего авторы сделали выводы, что недостаточное снижение АД в ночные часы может служить ранним маркером кардиоваскулярной формы автономной полинейропатии [15]. Поэтому при ее выявлении всем пациентам рекомендовано проведение суточного мониторинга артериального давления с целью исключения нарушения суточного ритма АД, скрытой гипертензии. Нами была установлена достоверная связь между ночным систолическим артериальным давлением и количеством желудочковых нарушений ритма ($r = 0,45$, $p = 0,02$), что отражает влияние нарушенного суточного профиля АД на развитие аритмий. Недостаточное ночное снижение АД также увеличивает риск ишемических событий. У пациентов с эпизодами ишемии суточный индекс (отношение дневного и ночного артериального давления) был достоверно ниже, чем у пациентов без

ишемии миокарда: суточный индекс САД при ишемии составил $3,54 \pm 5,65$ против $9,3 \pm 3,75$ мм рт. ст. ($p = 0,02$). Взаимосвязь суточного индекса САД с частотой и длительностью ишемии подтверждает полученная корреляционная достоверная обратная связь с частотой ($r = -0,27$, $p = 0,06$) и длительностью ишемии ($r = -0,34$, $p = 0,02$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки суточного профиля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью увеличения эффективности терапии. Важным компонентом в определении особенностей артериальной гипертензии является также оценка утреннего подъема АД. С утренним подъемом артериального давления связывают развитие острых сердечно-сосудистых катастроф, большинство из которых приходится именно на ранний утренний период. При изучении 557 историй болезней больных, перенесших инсульт, отмечено, что максимальное количество случаев происходило между 10 и 12 ч, чуть реже между 4–6 ч утра. По результатам Ohasama-исследования получены прямые доказательства патологической роли утреннего подъема АД в увеличении смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне АГ. Этот факт был установлен при длительном (более 10 лет) наблюдении за более чем 1 200 больными с АГ среднего и пожилого возраста. Значение утреннего подъема определяется в период с 4 до 10 ч утра по формулам:

$$\Delta \text{САД} = \text{САД}_{\text{max}} - \text{САД}_{\text{min}}, \quad (1)$$

где САД_{max} – максимальное и САД_{min} – минимальное систолическое артериальное давление.

$$\Delta \text{ДАД} = \text{ДАД}_{\text{max}} - \text{ДАД}_{\text{min}}, \quad (2)$$

где ДАД_{max} – максимальное и ДАД_{min} – минимальное диастолическое артериальное давление.

Для наиболее точного представления об утреннем пике АД дополнительно рассчитывается скорость утреннего подъема (СУП) по формуле:

$$\text{СУП} = (\text{АД}_{\text{max}} - \text{АД}_{\text{min}}) / (\text{время АД}_{\text{max}} - \text{время АД}_{\text{min}})$$

Недостаточное ночное снижение АД увеличивает риск ишемических событий. У пациентов с эпизодами ишемии суточный индекс (отношение дневного и ночного артериального давления) был достоверно ниже, чем у пациентов без ишемии миокарда

В норме скорость утреннего подъема не должна превышать 10 мм рт. ст. в час. Причиной избыточного утреннего подъема считается нарушение нейрогуморальной активности, прежде всего повышение активности симпатической нервной системы, что ведет к повышению сосудистого тонуса, в особенности в утренние часы.

Помимо средних величин АД, важными показателями, влияющими на прогноз, являются вариабельность систо-

лического и диастолического АД, что наглядно продемонстрировали результаты исследования ASCOT. По данным этого исследования было выявлено неблагоприятное влияние variability артериального давления, которую можно оценивать как достоверный предиктор развития инсульта и инфаркта независимо от среднего уровня артериального давления, возраста, пола.

Под variability артериального давления принято понимать колебания артериального давления. Оценивается variability артериального давления как стандартное отклонение от среднего значения за каждый период суток отдельно для систолического и диастолического артериального давления. За норму принималось стандартное отклонение систолического артериального давления (АД ST сист) днем менее 15 мм рт. ст., ночью 14,5 мм рт. ст. Стандартное отклонение диастолического артериального давления (АД ST диаст) днем менее 13 мм рт. ст. и ночью менее 11 мм рт. ст.

По данным исследования было выявлено неблагоприятное влияние variability артериального давления, которую можно оценивать как достоверный предиктор развития инсульта и инфаркта независимо от среднего уровня артериального давления, возраста, пола

Увеличение variability артериального давления повышает риск поражения органов-мишеней. Так, гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с нормальной variability давления в течение суток встречается примерно в 25% случаев, а у пациентов с повышенной variability – в 50%. Наблюдается взаимосвязь и с поражением сосудов. Атеросклероз сонных артерий, по данным УЗИ, выявлялся у одного из пяти пациентов с артериальной гипертензией и нормальной variability давления в течение суток, при этом у пациентов с повышенной variability АД в четырех из пяти случаев определялось либо утолщение комплекса интима-медиа, либо атеросклеротическая бляшка.

Связь variability АД с сосудистыми изменениями обусловлена различными причинами. Было показано, в частности, что высокая variability АД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, т. к. при суточном мониторинге артериального давления (СМАД) у таких пациентов с высокой variability АД выявлялись более выраженные нарушения функции эндотелия по сравнению с пациентами с нормальной variability. Существует предположение, что повышение variability АД вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что, в свою очередь, может приводить к атерогенезу [16]. Предполагается также, что высокая variability АД и значительный утренний подъем АД могут способствовать повышению агрегации тромбоцитов, что, безусловно, влияет на риск возникновения

тромботических осложнений [18]. В нашем исследовании было установлено, что высокая variability АД повышает риск развития желудочковых нарушений ритма ($r = 0,403$, $p = 0,007$).

Итак, результаты приведенных исследований наглядно демонстрируют, что для полноценного контроля за артериальным давлением необходимо определение суточного ритма АД, ночных гипо- и гипертензий.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Нужно отметить, что в настоящий момент существуют четкие доказательства, что снижение артериального давления приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых событий [18–20]. По последним рекомендациям начало гипотензивной терапии показано всем пациентам с АГ 2-й и 3-й степени вне зависимости от сердечно-сосудистого риска и пациентам с АГ 1-й степени в сочетании с сахарным диабетом, поражением органов-мишеней и в случае, если изменение образа жизни не привело к снижению цифр давления. При этом выбор целевых значений артериального давления может отличаться у различных категорий пациентов. По данным UKPDS, жесткий контроль (среднее АД 144/82) по сравнению с менее жестким (среднее АД 154/87) уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий на 24%. Bangalore et al. провели метаанализ 13 исследований с общим числом пациентов 37 736 с СД, НТГ или высокой ГП натошак, которые в группе интенсивного лечения имели систолическое АД ≤ 135 мм рт. ст., а в стандартной ≤ 140 мм рт. ст. Более интенсивный контроль был связан с 10%-ным снижением общей смертности (95% ДИ 0,83–0,98), снижением инсультов на 17%, однако повышением серьезных побочных эффектов на 20%. Систолическое АД ≤ 130 мм рт. ст. было связано с более выраженным снижением инсультов, но не влияло на другие сердечно-сосудистые события. Следует учитывать, что более выраженное снижение может быть связано с более высоким риском серьезных побочных явлений, особенно у пожилых пациентов с более долгим течением СД 2-го типа. Поэтому риски и польза интенсивного снижения АД должны быть оценены индивидуально.

При определении гипотензивной терапии нужно помнить, что в настоящий момент нет доказательств приоритета одних групп гипотензивных препаратов над другими, что демонстрируют проведенные метаанализы [21, 22]. Однако при выборе фармакотерапии для конкретного пациента необходимо учитывать сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию. У пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, препаратами первой линии являются β -адреноблокаторы, преимущество которых в данной клинической ситуации было доказано исследованиями [23], а препаратами второй линии являются ингибиторы АПФ. При наличии у пациента стенокардии в первую очередь необходимо назначить либо β -блокаторы, либо антагонисты кальция. В случае наличия у пациентов сердечной недостаточности доказана эффек-

тивность диуретиков, β -блокаторов, ингибиторов АПФ, при этом антагонисты кальция уступают по эффективности [24]. Гипертрофия левого желудочка увеличивает сердечно-сосудистый риск, особенно концентрическая форма – на 20% [25]. Нужно напомнить, что по имеющимся данным уменьшение гипертрофии связано в первую очередь с уровнем снижения артериального давления. Но, как показали исследования, ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов оказывают более выраженное влияние по сравнению с β -адреноблокаторами при одинако-

вом гипотензивном эффекте [26]. Атеросклероз сонных артерий по имеющимся данным в большей степени замедляют антагонисты кальциевых рецепторов, что делает их более предпочтительными в профилактике инсультов по сравнению с другими группами препаратов [27, 28]. При хронической болезни почек для снижения протеинурии рекомендовано назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину, которые по результатам исследований в большей степени снижают протеинурию, чем препараты других групп [29, 30].



ЛИТЕРАТУРА

- Боровков Н.Н., Сидоров Н.В. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и variability ритма сердца у больных с артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Клинич. Медицина*, 2002, 7: 19-21.
- Schmider R, Rockstroh J, Aepferbacher F. Gender-specific cardiovascular adaption due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1995, 8: 1160-1226.
- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*, 1999, 34(2): 201-6.
- Bouret SG. Crossing the border: developmental regulation of leptin transport to the brain. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 875-6. doi: 10.1210/en.2007-1698.
- Bautista R, Manning R, Martinez F, Avila-Casado Mdel C, Soto V, Medina A, Escalante B. Angiotensin II-dependent increased expression of Na⁺-glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(1): 127-33. Epub 2003 Sep 23.
- Ivanov F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, Sautière K, Collet JP, Beygui F, Hennache B, Ennezat PV, Juthier F, Richard F, Dallongeville J, Hillaert MA, Doevendans PA, Jude B, Bertrand M, Montalescot G, Van Belle E. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. *Eur Heart J*, 2012, 33(2): 191-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehr176. Epub 2011 Jun 30.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1309-21. Epub 2003 Mar 31.
- Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Mancia Hypertension*, 2005, 46(2): 321-5. Epub 2005 Jun 27.
- Schmider R, Rockstroh J, Aepferbacher F. Gender-specific cardiovascular adaption due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1995, 8: 1160-1226.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*, 1997, 10: 1201-1207.
- Timio M, Venanzi S, Lolly S, Lippi G. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3 year longitudinal study. *Clin. Nephrol.*, 1995, 43: 382-387.
- Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol.*, 2000, 9: 1302-1307.
- Nakano S, Fukuda M. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes*, 1998, 47: 1501-1506.
- Spalone V, Bernardi L, Ricordi L et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathetic activity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1993, 42: 1745-1752.
- Spalone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 1997, 34, 3: 169-179.
- QT dispersion in type 2 diabetes patients with altered diurnal blood pressure rhythm. *Diabetes Obes Metab.*, 2005, 7(2): 136-143.
- Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет*, 2011, 1: 53-60.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 1129-1134.
- Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77:194-200.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur heart J*, 2003, 24: 987-1003.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386-392.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007, 369: 1208-1219.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 30-48.
- Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but nontreatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*, 2009, 120: 1084-1090.
- ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002; 288:2998-3007.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
- Cassis LA, Lynch KR, Peach MJ. Localization of angiotensinogen messenger RNA in rat aorta. *Circ Res.*, 1988, 62: 1259-12.
- Saye JA, Ragsdale NV, Carey RM, Peach MJ. Localization of angiotensin peptide-forming enzymes of 3T3-F442A adipocytes. *Am J Physiol*, 1993, 264(6 pt 1): 1570-1576.
- Shenoy U, Cassis L. Characterization of renin activity in brown adipose tissue. *Am J Physiol*, 1997, 272(3 pt 1): 989-999.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position statement executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1419-23.
- Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System Accuracy Evaluation of 43 Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol.*, 2012, 6: 1060-75.
- Raine CH, 3rd, Schrock LE, Edelman SV, Mudaliar SRD, Zhong W, Proud LJ, et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from mis-coded meters. *J Diabetes Sci Technol.*, 2007, 1: 205-10.