

Канюкова А.А., Смоленская О.Г.

Гиперинсулинемия у больных артериальной гипертензией

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Kanyukova A.A., Smolenskaya O.G.

Hyperinsulinemia in patients with arterial hypertension

Резюме

Артериальную гипертензию в последние годы рассматривают в контексте метаболического синдрома. Гиперинсулинемия в этом случае носит компенсаторный характер и может иметь ряд нежелательных последствий. В связи с этим раннее выявление гиперинсулинемии еще на первой стадии гипертонической болезни может иметь высокую клиническую ценность. Цель. Оценить частоту выявления гиперинсулинемии (ГИ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нормальным уровнем гликемии, проанализировать частоту выявления различных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных и их взаимосвязь с показателями углеводного обмена. Материалы и методы. Обследованы 68 пациентов с диагнозом эссенциальной АГ, нормальными показателями гликемии натощак и теста толерантности к глюкозе. Определялись уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) и глюкозы натощак и через 30, 60, 90, и 120 минут после углеводной нагрузки. Статистический анализ производился при помощи статистического пакета программ SPSS (версия 17.0) и Microsoft Office Excell 2007. Результаты. При обследовании пациентов с АГ и ГИ наибольшее значение имели такие факторы риска как стрессовые ситуации и отягощенный семейный анамнез. В группе пациентов с ГИ уровень ИРИ коррелировал с некоторыми антропометрическими показателями, выявлена связь толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и концентрации ИРИ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом и частыми стрессовыми ситуациями, достоверных корреляций показателей липидного спектра выявлено не было.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, инсулин, факторы риска

Summary

Lately arterial hypertension is considered in the context of metabolic syndrome. In this case hyperinsulinemia is compensational and may have a number of undesirable consequences. Due to this, detection of hyperinsulinemia at 1st stage of hypertensive disease may have high clinical value. Objective: estimate frequency of hyperinsulinemia (HI) detection in patients with arterial hypertension (AH) and normal glycemic level, analyze frequency of detection of various risk factors of cardio-vascular diseases in this category of patients and their relation to carbohydrate metabolism index. Methods and materials: 68 patients with essential AH, normal fasting glycemic level and glucose tolerance test are investigated. Levels of immunoreactive insulin (IRI) and fasting glucose and glucose in 30, 60, 90 and 120 minutes after glucose loading were measured. Statistic analysis was conducted with SPSS package (17.0) and Microsoft Office Excell 2007. Results. In investigation of patients with AH and HI such risk factors as stress situations and burdened familial history were of most importance. In group of patients with HI, IRI level correlated with some anthropometric measures, the link is detected between Carotid intima medial thickness (CIMT) and IRI concentration in patients with burdened familial history and frequent stress situations, no accurate correlations of fats measures were identified.

Key words: arterial hypertension, hyperinsulinemia, insulin, risk factors

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания не только в России, но и во всем мире занимают лидирующее место среди причин смерти трудоспособного населения. Распространенность повышенного артериального давления (АД) среди взрослого населения России составляет более 40% (Шальнова и соавт.), возможно, что на практике эта цифра может оказаться значительно выше. В 1988 году после публикации статьи Gerald M.

Reaven [1] артериальную гипертензию (АГ) начали рассматривать в контексте развития «синдрома инсулинорезистентности». Таким образом, по мнению многих авторов [2, 3, 4], повышение АД ассоциировано с целым рядом метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). По мнению ряда авторов взаимосвязь ГИ (как маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие в

скором времени АГ [5, 6]. Есть и другие мнения. Некоторые авторы предполагают, что АГ и ГИ развиваются независимо [7] и могут сосуществовать у одного и того же больного. В качестве одного из патогенетических механизмов, способствующих развитию сердечно-сосудистой патологии при ГИ, в последнее время рассматривают активацию симпато-адреналовой системы [8, 9, 10] и прямое воздействие инсулина на сосудистую стенку [11, 12]. По результатам исследований, проведенных на изолированных мышинных и человеческих панкреатических клетках, показано, что ангиотензин II нарушает первую фазу глюкозо-стимулированной секреции инсулина, что в долгосрочной перспективе воздействия приводит к увеличению риска сахарного диабета 2 типа [13]. Взаимосвязь ГИ и развития сахарного диабета 2 типа отмечена также и Reaven G.M. [1]. В то же время, по литературным данным, распространенность «скрытой» ГИ у пациентов с АГ без клинических признаков метаболического синдрома может достигать 61,5% [14]. Без сомнений, раннее выявление подобных пациентов и выделение их в группу высокого «метаболического риска» для более эффективного лечения и первичной профилактики сахарного диабета 2 типа может иметь большую клиническую ценность.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 100 человек с эссенциальной АГ 1 степени, в возрасте от 20 до 45 лет (32,0 (25,0; 40,0). Мужчин - 85 человек (85%), женщин 15 (15%). Средний уровень САД составил 145 (140; 150) мм рт.ст., ДАД - 95(90; 100)мм рт.ст. Из исследования были исключены больные с нарушениями углеводного обмена, с нарушениями функции почек, печени, с признаками сердечной недостаточности, симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца, регулярно получающие антигипертензивные препараты, а также беременные и кормящие женщины. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании перед его началом. Исследование соответствует Хельсинской декларации ВМА. Всем участникам проводилась комплексная оценка углеводного обмена. С этой целью пациенту в кубитальную вену устанавливался катетер типа "баттерфляй". Взятие крови для определения исходных биохимических параметров осуществлялось через 30 минут после отдыха в положении лежа. Затем проводилась угле-

водная нагрузка с помощью приема внутрь 75 г глюкозы, после которой образцы крови для анализа брались через 30, 60, 90 и 120 минут. В плазме полученных образцов венозной крови методом спектрофотометрии (биохимический анализатор «Biosystems», Испания) определялись глюкоза крови (глюкозооксидаза/пероксидаза) и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на микрочастицах при помощи автоматического анализатора "AXSYM" и тест системы «The AXSYM Insulin» (Abbott, Япония). Кроме этого проводили анализ показателей липидного спектра сыворотки крови ферментативным методом (биохимический анализатор «Biosystems», Испания) и ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефальной зоны (ультразвуковая система Logiq6, Япония). По результатам проведенных исследований рассчитывался индекс НОМА (ИРИ натощак x глюкоза крови натощак /22,5) и площадь под кривой инсулина (линейная сумма трапеций). Из 100 обследованных пациентов по результатам первичного обследования выявлено 6 пациентов с признаками ишемической болезни сердца и 2 пациента с симптоматической артериальной гипертензией. В результате проведенного изучения состояния углеводного обмена было обнаружено 8 больных с СД 2 типа, 9 больных с нарушением толерантности к глюкозе, 7 пациентов с гипергликемией натощак и 68 пациентов с нормальными уровнями гликемии, в том числе - 64 пациентов с доказанной ГИ натощак и/или в течении 2 часов после углеводной нагрузки (по методике перорального глюкозотолерантного теста). Таким образом, из 100 обследованных молодых больных с 1 степенью повышения АД и 1 стадией АГ было выявлено 64 человека (64%) с гиперинсулинемией. Всем больным производилась оценка антропометрических показателей (измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), производилось измерение АД по методу Короткова в положении сидя после 30 минутного отдыха. Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей, сопоставимых с больными АГ по полу и возрасту. Характеристика пациентов с АГ и контрольной группы представлена в таблице 1. Как видно из приведенных данных, при сравнении с контрольной группой больные с АГ имели достоверно большие окружность талии и бедер ($p=0,009$ и $p=0,20$ соответственно), а также показатель ИМТ ($p=0,004$).

Таблица 1. Основные антропометрические данные больных АГ и контрольной группы

параметры	Больные АГ	Контрольная группа	P * _{1,2}
	n = 68	n = 10	
	1	2	
Пол: мужчины	58 (90,63%)	8 (80%)	0,600
женщины	6 (9,37%)	2 (20%)	
Возраст (лет)	32(25; 40)	26 (23; 41)	0,927
ИМТ (кг/м ²)	26,0 (24,25; 29,0)	23,0 (22,0; 24,0)	0,004
ОТ (см)	94,5(84,0; 102,75)	81,0 (72,0; 85,0)	0,009
ОБ (см)	102,0 (98,0; 108,0)	97,0 (94,0; 100,0)	0,020
ОТ/ОБ	0,915 (0,84; 0,95)	0,84 (0,78; 0,85)	0,021
Стаж ГБ (мес.)	38 (12; 93)	-	-

*-для оценки достоверности различий использовался U-критерий Манна Уитни

Таблица 2. Показатели липидного спектра больных АГ и контрольной группы

параметр	Больные АГ n = 68	Контрольная группа n = 10	P ₁₋₂
	1	2	
общий холестерин (ммоль/л)	5,4 (4,8; 6,05)	4,90 (3,60; 5,90)	0,027
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,56; 3,7)	2,72 (2,10; 3,90)	0,059
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,61)	1,60 (1,40; 1,70)	0,957
триглицериды (ммоль/л)	1,5 (1,1; 1,93)	1,20 (0,81; 2,87)	0,114
коэффициент атерогенности (у.е.)	2,5 (2,1; 2,8)	2,30 (1,80; 2,87)	0,505

Показатели липидного спектра больных АГ и контрольной группы представлены в таблице 2. Таким образом, пациенты с АГ имели достоверно более высокий уровень общего холестерина ($p=0,027$), прочие показатели липидного спектра при сравнении с контрольной группой достоверно не отличались ($p>0,05$).

Статистический анализ производился при помощи статистического пакета программ SPSS (версия 17.0) и Microsoft Office Excell 2007. В связи с ненормальным распределением полученных данных, результаты представлены в виде Me (25%; 75%). Достоверность различий оценивалась при помощи U критерия Манна-Уитни. Для оценки корреляционных взаимоотношений использовался критерий корреляции Спирмена. При значении коэффициента корреляции $r \leq 0,25$ корреляция считалась слабой, при значении $0,25 < r < 0,75$ корреляция средней силы, при значении $r \geq 0,75$ сильная корреляционная связь.

Результаты и обсуждение

До настоящего времени не разработаны четкие критерии ГИ. Мы приняли за норму показатели ИРИ натощак до 12,5 мкЕд/мл и после нагрузки глюкозой до 28 мкЕд/мл, предложенные Paolisso G. и соавторами [15]. Эти критерии наиболее часто используются в клинических исследованиях и сопоставимы с нашими данными, полученными в контрольной группе (уровень ИРИ натощак

4,38 (3,65; 7,13) мкЕд/мл, через 30 мин 18,4 (13,40; 21,30) мкЕд/мл, через 60 мин 17,42 (22,0; 23,82) мкЕд/мл, через 90 мин 21,30 (18,36; 24,5) и через 120 мин после углеводной нагрузки 10,0 (5,0; 11,56) мкЕд/мл. Показатель площади под кривой инсулина в контрольной группе составил 33,95 (31,54; 36,49) мкЕд/мл*час, что сопоставимо с данными Джанашия П.Х. и соавт., уровень выше 80 мкЕд/мл*час считался повышенным [14]. Результаты исследования параметров углеводного обмена представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, здоровые добровольцы имели достоверно более низкие уровни ИРИ на всем протяжении глюкозотолерантного теста, показатели гликемии натощак, через 30, 60 и 120 минут после углеводной нагрузки, а также индекс НОМА и площадь под кривой инсулина ($p < 0,01$). Достоверных отличий уровня гликемии через 90 минут после нагрузки глюкозой между контрольной группой и пациентами с АГ обнаружено не было ($p=0,111$). Динамика изменений ИРИ в контрольной и основной группах представлена на рисунке 1. Как видно из представленных данных, наибольшая разница показателей ИРИ была выявлена через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой, в меньшей степени показатель изменился через 120 минут при проведении глюкозотолерантного теста, а наименьшая разница показателей ИРИ в группе пациентов с АГ и у здоро-

Таблица 3. Характеристика параметров углеводного обмена больных артериальной гипертензией и контрольной группы

	АГ n=68 чел	КГ n=10	P ^{*1-2}
	1	2	
Гликемия натощак ммоль/л	4,96 (4,37; 5,47)	4,49 (4,0; 4,7)	0,015
Гликемия через 30 мин после углеводной нагрузки ммоль/л	7,75 (6,90; 8,93)	5,70 (4,84; 6,90)	0,000
Гликемия через 60 мин после углеводной нагрузки ммоль/л	7,40 (6,46; 8,90)	5,70 (4,29; 6,20)	0,001
Гликемия через 90 мин после углеводной нагрузки ммоль/л	6,15 (4,74; 7,0)	5,29 (4,80; 5,60)	0,111
Гликемия через 120 мин после углеводной нагрузки ммоль/л	5,75 (4,72; 6,57)	4,30 (4,12; 5,34)	0,018
ИРИ натощак мкЕд/мл	9,95 (7,72; 13,87)	4,38 (3,65; 7,13)	0,000
ИРИ через 30 минут после углеводной нагрузки мкЕд/мл	67,69 (40,0; 98,2)	18,40 (13,40; 21,30)	0,000
ИРИ через 60 минут после углеводной нагрузки мкЕд/мл	81,03 (60,38; 114,9)	21,0 (18,21; 22,5)	0,000
ИРИ через 90 минут после углеводной нагрузки мкЕд/мл	54,0 (35,33; 78,0)	21,30 (18,36; 24,50)	0,000
ИРИ через 120 минут после углеводной нагрузки мкЕд/мл	35,25 (18,62; 54,00)	10,0 (5,0; 11,56)	0,000
Индекс НОМА натощак	2,08 (1,54; 2,87)	0,77 (0,70; 1,44)	0,000
Площадь под кривой инсулина мкЕд/мл*час	110,2 (85,79; 160,83)	33,95 (31,54; 36,49)	0,000

*-для оценки достоверности различий использовался U-критерий Манна-Уитни

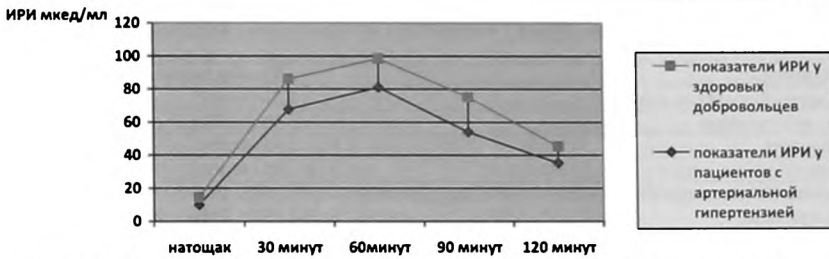


Рис. 1. Динамика уровня ИРИ в контрольной и основной группах на фоне углеводной нагрузки

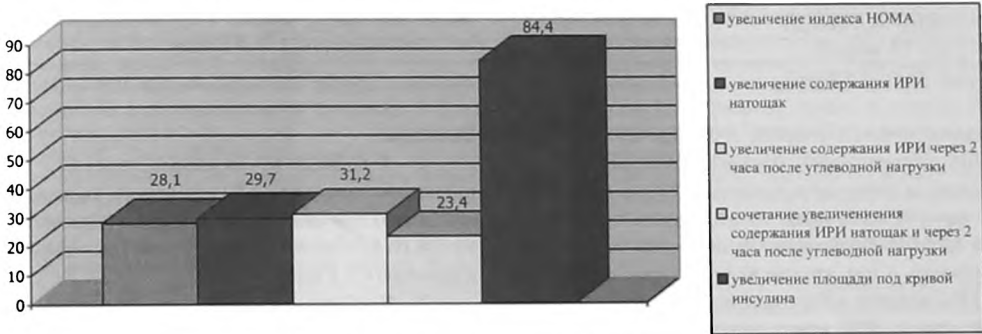


Рис. 2. Анализ группы пациентов с выявленной ГИ

вых добровольцев наблюдался натощак. Частота изменения показателей на фоне проведения теста толерантности к глюкозе представлена на рисунке 2.

Таким образом, лишь небольшое количество пациентов молодого возраста ($n=19$, 29,7%) на ранних этапах развития АГ до появления признаков нарушения углеводного обмена имеют повышение уровня ИРИ натощак. Поэтому этот показатель и расчетные индексы на его основе (в том числе индекс НОМА натощак) не могут рассматриваться как ранние признаки ГИ. Подобная ситуация и с показателем увеличения ИРИ через 2 часа после углеводной нагрузки: по нашим данным, только в 31,2% из всех случаев выявленной ГИ этот показатель оказался повышенным. В то же время увеличение площади под кривой инсулина выявлено у 84,4% пациентов с АГ ($n=54$), причем изолированное увеличение площади под кривой инсулина без увеличения уровня ИРИ натощак и после углеводной нагрузки выявлено у 11,8% пациентов ($n=8$), что позволяет считать этот показатель наиболее информативным для выявления ранних признаков ГИ. По нашим данным, использование показателей, учитывающих инсулиновый ответ на углеводную нагрузку (в частности, расчет площади под кривой инсулина), для диагностики ГИ на ранних стадиях имеет неоспоримые преимущества и является более информативным методом, нежели определение уровня ИРИ натощак или после углеводной нагрузки и расчет индексов, основанных на этих показателях, что полностью соответствует литературным данным [14]. В нашем исследовании 94,1% ($n=64$) пациентов имели различные варианты ГИ, что несколько выше данных литературы: Джанашия П.Х. и соавт. выявили ГИ в 61,5% случаев ГИ, а по данным Brnnek Study 58% пациентов с АГ инсулинорезистентны (а следовательно,

имеют ГИ) [16]. Однако нужно принять во внимание, что в первом случае анализировались случаи АГ без других метаболических нарушений (в том числе с нормальной массой тела) и диагностика ГИ осуществлялась только по увеличению показателя площади под кривой инсулина, а в наше исследование вошли пациенты с любыми проявлениями ГИ (в том числе, пациенты с увеличением ИРИ только натощак без увеличения площади под кривой инсулина) и пациенты с избытком массы тела, что могло послужить причиной подобных различий. Во втором же случае выводы о наличии ИР производились на основании гомеостатической модели, т.е. по увеличению индекса НОМА, а в исследование включались больные АГ независимо от стадии заболевания. Анализ факторов риска в группе пациентов с ГИ представлен в таблице 4. Подавляющее большинство пациентов с ГИ (более 80%) имеют такие факторы риска как частые стрессовые ситуации и отягощенный семейный анамнез, больше чем у половины больных выявлена гиподинамия, избыток массы тела с увеличением соотношения ОТ/ОБ и дислипидемия за счет увеличения уровня общего холестерина и ЛПНП. Подобные данные получены и другими исследователями [17]. Эти особенности и выявленные корреляционные отношения могут свидетельствовать о различном вкладе в развитие ГИ разных факторов риска. Например, нами выявлена достоверная средней силы корреляционная связь толщины КИМ с концентрацией ИРИ через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой, а также с показателем площади под кривой инсулина в подгруппе пациентов с высоким уровнем стресса. При исключении влияния содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПВП взаимосвязь толщины КИМ и концентрации ИРИ через 30, 60 минут, а также площади под кривой инсулина со-

Таблица 4. Факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией и ГИ

Фактор риска	Количество больных (%)
Отягощенный семейный анамнез	51 (83,6%)
Стрессовые ситуации	52 (81,3%)
Гиподинамия	35 (54,7%)
Курение	25 (39,1%)
Повышение соотношения ОТ/ОБ выше нормальных значений	36 (56,2%)
из них мужчины	33 (91,7%)
женщины	3 (8,3%)
Ожирение I степени (ИМТ > 30 кг/м ²)	15 (23,4%)
Избыток массы тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²)	33 (51,56%)
Общий холестерин > 5,0 ммоль/л	39 (60,9%)
ЛПНП >3,0 ммоль/л	31 (48,3%)
ТГ > 1,7 ммоль/л	25 (39%)
ЛПВП < 1,0 ммоль/л	1 (1,56%)

хранялась ($r=0,411$, $p=0,019$; $r=0,474$, $p=0,006$; $r=0,424$, $p=0,016$ соответственно). Однако в этой же ситуации корреляционная взаимосвязь толщины КИМ и концентрации ИРИ через 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой исчезла ($p>0,05$). Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что при наличии стрессовых ситуаций ГИ (особенно избыточное постпрандиальное повышение уровня ИРИ) может способствовать увеличению толщины комплекса интима-медиа, как раннего проявления атерогенеза. Эти данные согласуются с литературными источниками. Так, была выявлена взаимосвязь повышения индекса НОМА с толщиной интима-медиа у детей с ожирением [12], а также увеличение риска развития атеросклероза (по результатам Са-score) при увеличении индекса НОМА не зависимо от других компонентов МС [20]. По данным D.Szostak-Wejerek и соавт. [19] у пациентов без СД 2 типа с толщиной КИМ более 0,6 мм были выявлены достоверно более высокие уровни ТГ и низкие уровни ЛПВП, а также недостоверно более высокие значения индекса НОМА ($p=0,074$). Нужно отметить, что в нашем исследовании достоверных и значимых корреляционных связей индекса НОМА с толщиной КИМ выявлено не было. Это можно объяснить тем обстоятельством, что индекс НОМА является расчетным показателем на основании тощаковых уровней ИРИ и гликемии. В нашем исследовании только 28,1% пациентов имели увеличение показателя НОМА, а приведенные литературные данные включали пациентов с развернутой картиной МС. В литературе, к сожалению, отсутствуют данные по особенностям ГИ у пациентов с различными факторами риска. С этих позиций становятся понятны противоречия в литературных данных: часть авторов указывает на четкую связь ГИ с развитием атеросклероза [12, 18], другие исследователи признают лишь взаимосвязь ГИ и АГ [5, 6].

Выводы

1. У больных АГ на ранних стадиях болезни при небольшом повышении АД (1 степень АГ) и нормальных показателях гликемии достаточно часто выявляется ГИ и ИР (94,1% больных), что может приводить в дальнейшем к развитию СД 2 типа.

2. Наиболее чувствительным показателем для выявления ранних признаков ГИ может служить показатель площади под кривой инсулина, при выявлении скрытой ГИ наиболее информативными являются показатели ИРИ через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой, а не натощак и через 120 минут, как это принято в рутинной практике.

3. У больных АГ в сочетании с ГИ наиболее часто встречающимися факторами риска являются отягощенный семейный анамнез (83,6%) и высокий уровень стресса (81,3%). Поэтому именно этих пациентов нужно считать угрожаемыми по развитию инсулинорезистентности.

4. Назначение гипотензивной терапии должно проводиться с учетом влияния препаратов на уровень ИРИ и ИР, особенно у больных с исходно выявленной ИР и ГИ. ■

Канюкова А.А. - ассистент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Смоленская О.Г. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Канюкова Анастасия Александровна a.kanyukova@mail.ru, Екатеринбург, Кузнецова 4-13, 89221718671

Литература:

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
2. Диденко В.А., Симонов Д.В. Связь концентрации инсулина в крови с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и клинической картины гипертонической болезни. *Тер. архив*. 1999; 1: 26-31.
3. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. *Кардиология*. 1998; 6: 71-81.

4. Оганов Р.Г., Перова Н.П., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. Терархив. 1998; 12:19-23.
5. Niskanen L.K., Uusitupa M.I., Pyorala K. The relationship of hyperinsulinemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects. *J.hum Hypertens.* 1991; 5: 155-9.
6. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N.Engl.J. Med.* 1996; 334: 374–81.
7. Knowler W.C., Pettitt D.J., Savage P.J. et al. Diabetes incidence in Rima indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol.* 1981; 113: 144-56.
8. Brands M.W., Hall J.E. Hyperinsulinemia and hypertension. *NMCD.* 1993; 3: 155-7.
9. Dodson P.M. Hypertension and insulin resistance: mechanisms and implications for treatment. *J Hum Hypertens.* 1991; 5:1-6.
10. Modan M., Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as link for obesity and hypertension. *Diabetes Care.* 1991; 14: 470-87.
11. Robins S.J., Collins D., McNamara J.R. et al. Body weight, plasma insulin, and coronary events with gemfibrozil in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis.* 2008; 196(2): 849–55.
12. Fang J., Ping Zhang J., Xia Luo C. et al. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010; 7(5): 278–83.
13. Ernsberger P., Koletsky R. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR- α agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(2):140–5.
14. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертензией, как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического х-синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 1999; 5: 55-9.
15. Paolisso G., Gambardella A., Verza M. et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *J. Human Hypertension.* 1992; 6: 175-9.
16. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *The Brunneck Study.* *Diabetes.* 1998; 47:1643-8.
17. Давидович М.И., Афонасьев О.В., Зубок В.А. и др. Сердечно-сосудистая патология у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: влияние артериальной гипертензии и сопутствующих факторов риска. *Consilium-medicum.* 2010; 12(1): 19-21.
18. DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: 214 -23.
19. Robins S.J., Collins D., McNamara J.R. Body weight, plasma insulin, and coronary events with gemfibrozil in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis.* 2008; 196(2):849–55.
19. Szostak-Weqierek D., Szamotulska K., Maj A. Relationship between carotid intima-media thickness atherosclerosis risk factors and birthweight in young males. *Kardiol Pol.* 2011; 69(7): 673-8.
20. Blaha M.J., DeFilippis A.P., Rivera J.J. et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2011; 34(3): 749-51.