

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПРОТАСОВ К.В. – 2012

УДК [616.153.915-008-06:616.13-004.6]:616.379-008.64

АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. СООБЩЕНИЕ 1: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Константин Викторович Протасов

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н. проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., доц. С.Г. Куклин)

Резюме. В первой части научного обзора систематизированы и обобщены современные литературные данные о роли атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета. Детально представлен материал о частоте обнаружения, механизмах и особенностях развития основных нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом. Проанализированы результаты крупных исследований по оценке прогностического значения различных показателей липидного спектра. Согласно современным отечественным и зарубежным руководствам приведены и сопоставлены оптимальные уровни контроля липидов и цели терапии атерогенной дислипидемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, целевые уровни липидов.

ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN DIABETES MELLITUS. PART 1: PATHOGENESIS, CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE, LIPID LEVEL MONITORING INDICES

K.V. Protasov

(Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education)

Summary. In the first part of the present review the recent literature data on the role of atherogenic dyslipidemia in diabetes cardiovascular complications development have been summarized. We presented detailed scientific findings about the prevalence, development mechanisms and the features of lipid disorders in diabetic patients. The results of large trials focused on the prognostic value of various lipid parameters have been analyzed. The optimal levels of lipid control and lipid-modifying therapy goals in diabetes according to the current national and foreign guidelines have been discussed.

Key words: diabetes mellitus, atherogenic dyslipidemia, cardio-vascular diseases, lipid target levels.

«...Главной причиной преждевременного развития атеросклероза у больных сахарным диабетом, за исключением преклонного возраста, является избыток ... жира в организме, избыток жира в рационе и избыток жира в крови».

E. Joslin (1927)

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Неуклонный рост числа больных СД позволяет говорить о пандемии этой патологии. За последние 10 лет количество больных СД в России удвоилось [2]. По данным Государственного регистра больных СД на январь 2011 г. в РФ насчитывается 3,357 млн. больных СД, из них 90% – это больные СД 2 типа (СД 2). В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГУ Эндокринологический научный центр за период 2005-2010 гг., свидетельствуют о том, что реальное число больных с СД превышает зарегистрированное в 2-3 раза [1].

Хорошо известно о наличии сильной связи между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Одним из первых, где эта связь была убедительно продемонстрирована, оказалось Фремингемское исследование, согласно которому абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в два раза выше у мужчин и в 4,7 раза – у женщин, по сравнению с лицами без СД [24]. Этот факт был многократно подтвержден в последующих изысканиях [20,46] и послужил основой для введения поправочных коэффициентов в Европейскую систему оценки риска SCORE. Согласно Руководству ESC/EAS по лечению дислипидемий 2011 г. у больного СД для определения вероятности развития фатального

сердечно-сосудистого (СС) события в ближайшие 10 лет необходимо найденное в таблице SCORE значение умножить на три у мужчин и на пять – у женщин [37].

В целом, ССЗ являются причиной смерти 50-60% больных СД 2 и 44% больных СД 1 типа (СД 1) [4,31]. В отличие от общей тенденции доля СС смертности среди больных СД в России продолжает увеличиваться [2].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета [17,28]. Риск развития острого инфаркта миокарда увеличивается в 2,4 раза [54], мозговых ишемических инсультов – в 1,4-6 раза [14,36]. В РФ в 2009 г. частота обнаружения стенокардии среди больных СД составила 25,5%, частота развития инфаркта миокарда – 5,2%, инсульта – 5,9% [5]. Вероятность смертельного СС события у больного СД 2 без клинических проявлений атеросклероза такая же высокая, как и у больного без диабета, перенесшего инфаркт миокарда [19,23].

Механизмы развития нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом

У больных СД 2, как правило, диагностируется так называемая диабетическая дислипидемия, ключевую роль в развитии которой играет инсулинорезистентность. СД 2 характеризуется тремя липидными нарушениями:

1. Высоким уровнем триглицеридов (ТГ);
2. Низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП);

3. Мелкими и более плотными частицами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Кроме того, у больных СД 2 увеличивается содержание в крови богатых ТГ хиломикрон («пищевых» ТГ), ремнантных липопротеинов, аполипопротеина В [45].

Эндогенные ТГ содержатся, главным образом, в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемых в печени. Гипертриглицеридемия (ГТГ) при СД 2 является следствием следующих событий:

- на фоне инсулинорезистентности и абдоминального ожирения повышается концентрация свободных жирных кислот в крови вследствие повышенного их высвобождения из жировой ткани и снижения потребления мышцами [25,26,27];

- в ответ на это в печени увеличивается выработка ЛПОНП, насыщенных ТГ, и других частиц, содержащих аполипопротеин В [44];

- уменьшается гидролиз ЛПОНП липопротеинлипазой [44];

- определенное значение в развитии ГТГ имеет избыточное употребление в пищу простых углеводов, поскольку при этом усиливается синтез эндогенных ТГ печенью [53].

Все это приводит к росту количества ЛПОНП, богатых ТГ. В целом, 30-40% больных с СД 2 имеют уровни ТГ >200 мг/дл (2,3 ммоль/л) и 10% - >400 мг/дл (4,5 ммоль/л) [23]. По другим данным ГТГ или сниженный уровень ХС ЛПВП встречаются примерно у половины больных СД 2 [42].

Хорошо известны антиатерогенные свойства частиц ЛПВП, содержащих апо А-I белок: обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, торможение экспрессии молекул клеточной адгезии. Концентрация ХС ЛПВП при СД 2 снижается вторично из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на ТГ [44]. Насыщенные ТГ ЛПВП быстро разрушаются (гидролизуются) печеночной липазой. Кроме того, при СД нарушается функция ЛПВП по торможению окисления ЛПНП [16], увеличивается количество функционально неполноценных мелких частиц ЛПВП вследствие каскада метаболических нарушений, связанных с образованием крупных частиц ЛПОНП [7]. По данным Botnia Study (2001) частота обнаружения гипоальфахолестеринемии среди больных СД была в три раза выше по сравнению с больными без нарушений обмена глюкозы [21].

У больных СД 2 возрастает количество мелких плотных частиц ЛПНП, особенно в условиях ГТГ [27]. Их синтез осуществляется следующим образом. Частицы ЛПНП состоят из холестеринового ядра и аполипопротеина В. Аполипопротеин В отражает количество ЛПНП частиц. При этом содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, ТГ - в обратном направлении, а аполипопротеин В неизменно остается в составе ЛПНП частиц. В результате частицы ЛПНП обедняются эфирами ХС и обогащаются ТГ. Последующий липолиз ТГ в составе ЛПНП частиц в печени приводит к образованию мелких плотных ЛПНП (фенотип В). Так как мелкие плотные ЛПНП обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета [43,44].

Высокая атерогенность мелких плотных ЛПНП связана, прежде всего, с малыми размерами частиц. Это облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия. Повышенной проницаемости ЛПНП в сосудистую стенку способствует также гипергликемия, поскольку гликозилированные ЛПНП плохо распознаются рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока. Помимо того, мелкие плотные ЛПНП характеризуются повышенной окисляемостью. В условиях окислительного стресса, характерного для СД 2, эта способность выражена еще ярче. Активированные

макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные ХС «пенистые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП усиливают процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки [27,32]. Общая схема формирования диабетической дислипидемии представлена на рис. 1.



Примечание: ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛППП - липопротеины промежуточной плотности; мп-ЛПНП - мелкие плотные частицы ЛПНП; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; СЖК - свободные жирные кислоты (по R.W. Nesto, 2005).

Рис. 1. Атерогенная дислипидемия и изменения метаболизма липопротеинов при СД 2.

Следует подчеркнуть, что механизмы атерогенеза при СД далеко не полностью объясняются наличием диабетической дислипидемии. Наиболее важными нелипидными факторами развития атеросклероза при СД являются:

- окислительный стресс вследствие гиперпродукции реактивных форм кислорода;
- усиление синтеза супероксид аниона в результате глюкозозависимой активации протеинкиназы С митохондрий;
- накопление в стенках сосуда конечных гликозилированных продуктов обмена;
- повышенное образование эндотелина в условиях гиперинсулинемии;
- апоптоз гладкомышечных клеток в стенке сосуда.

Все это, в конечном итоге, приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов к эндотелию и повышенной склонности к тромбообразованию [12,18].

Таким образом, при СД создаются условия для быстрого формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток, повышенным содержанием в них активных макрофагов («пенистых клеток»), Т-лимфоцитов и большим эксцентрически расположенным липидным ядром под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой. Эта оболочка может разорваться при высокой нагрузке. Подобный тип бляшки некоторые авторы называют нестабильной атеросклеротической «бляшкой-убийцей» [40]. Ее разрывы у больных СД 2 встречаются почти в три раза чаще, чем у лиц без диабета. Следствием дестабилизации такого рода бляшек является развитие при СД 2 ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий.

У больных СД 1 нарушения липидного обмена встречаются реже и менее выражены. При адекватном контроле гликемии для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС ЛПНП. Кроме того, инсулинотерапия может способствовать увеличению уровня ХС ЛПВП, что вызвано стимуляцией активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивным метаболизмом ЛПОНП. Однако при этом могут быть выявлены потенциально атерогенные изменения качественного состава ЛПВП и ЛПНП, описанные выше. Тяжесть дислипидемии нарастает при развитии диабетической нефропатии [37].

В таблице 1 суммированы особенности нарушений липидного обмена при 1 и 2 типах СД.

Таблица 1

Характеристика липидного профиля при СД

Тип диабета	ЛПОНП (ТГ)	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
СД 2	↑↑	норма или ↑ за счет мелких плотных частиц	↓
СД 1	норма или ↓	норма или ↓	норма или ↑

Дислипидемии и риск сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета

Атерогенная дислипидемия – один из наиболее значимых предикторов СС заболеваемости и смертности у больных диабетом. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от ИБС среди лиц, страдающих СД, был прямо пропорционален концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. При этом отсутствовал порог, ниже которого уровень холестерина не коррелировал бы со смертностью от ИБС [46]. Результаты исследования UKPDS также продемонстрировали взаимосвязь риска ИБС и концентрации ХС ЛПНП у больных СД 2: прирост ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождался увеличением вероятности СС событий на 57% [52].

Риск развития осложнений атеросклероза при СД остается высоким даже при уровне ХС ЛПНП, близком к норме. Это объясняется высоким атерогенным потенциалом мелких плотных частиц ЛПНП. Имеются доказательства того, что их уровень является независимым СС фактором риска. Преобладание этих частиц в крови увеличивает вероятность ИБС в 2-7 раз [8,30,48]. Вместе с тем, целенаправленное определение мелких плотных частиц ЛПНП в клинической практике не используется в связи с высокой стоимостью исследования и одинаковой с определением ХС ЛПНП точностью прогноза [38].

Умеренная (но не высокая) ГТГ, характерная для больных СД 2, является независимым от ХС фактором риска СС событий. Метаанализ 17 крупных исследований позволил сделать вывод об увеличении риска развития ССЗ на 32% у мужчин и на 76% у женщин на каждый 1 ммоль/л прироста ТГ [9]. При тщательном исключении других известных факторов риска наличие ГТГ все равно оставалось прогностически значимым и увеличивало вероятность СС осложнений в 1,7 раза [41]. В последние годы выявлено более точное предсказательное значение постпрандиальной ГТГ, по сравнению с тощачковой [42]. Вместе с тем для ТГ отсутствует линейная взаимосвязь с величиной риска, которая типична для ЛПНП: при умеренной ГТГ риск СС осложнений выше, чем при очень высоком уровне ТГ. Однако при выраженной триглицеридемии резко увеличивается вероятность развития панкреатита и окклюзии сосудов сетчатки [33].

Самостоятельное прогностическое значение низкого содержания ХС ЛПВП в настоящее время хорошо доказано [15]. У больных диабетом снижение ХС ЛПВП на каждые 0,1 ммоль/л повышает риск ССЗ на 15% [52]. Уровень ХС ЛПВП обратно коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза [49].

Если в целом для популяции ХС ЛПНП является общепризнанным и самым точным среди липидов предиктором СС событий, то при СД данный параметр часто находится в пределах нормы и поэтому может иметь меньшую предсказательную ценность. В этой связи продолжается поиск прогностически наиболее информативных показателей липидного обмена (или их сочетаний) у больных СД. Так, по данным испытаний CARE и LIPID ХС ЛПВП и ТГ оказались более сильными предикторами повторных событий, связанных с ИБС, по сравнению с высоким ХС ЛПНП [46]. По результатам исследования 4S при сочетании ГТГ (>159 мг/дл) и сниженного ХС ЛПВП (<39 мг/дл) СС риск был в два раза выше, чем при изолированном повышении ХС

ЛПНП [10]. Полезным маркером риска у больных СД, по-видимому, может явиться показатель ХС не-ЛПВП, который в исследовании Strong Heart Study более точно, чем ХС ЛПНП и ТГ, предсказывал риск СС событий [29]. ХС не-ЛПВП представляет собой сумму всех содержащих апо-В белок атерогенных липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) и рассчитывается как разность общего ХС и ХС ЛПВП. Наконец, анализ данных Шведского национального регистра диабета показал, что наиболее точно оценить прогноз позволяет отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП. Далее по мере уменьшения информативности следовали ХС не-ЛПВП, ХС ЛПВП и отношение ТГ/ХС ЛПВП [13].

При присоединении к дислипидемии других, нелипидных, факторов риска вероятность развития СС осложнений у больных СД драматически увеличивается. Как показали результаты исследования INTERHEART (2004), если больной с СД курит, у него повышено АД и имеется дислипидемия, то вероятность развития инфаркта миокарда возрастает в 42,3 (!) раза [54]. При СД 1 особый вклад в увеличение СС риска вносит нефропатия: при наличии последней распространенность ИБС через 20 лет от момента дебюта диабета достигает 29%, тогда как без нефропатии – всего 1-2% [51].

Скрининг дислипидемий и оптимальные уровни контроля липидов у больных сахарным диабетом

Скрининг липидов крови у взрослых больных СД проводят один раз в год [1]. При уровнях липидов, соответствующих целевым, эксперты ADA (American Diabetes Association) рекомендуют контролировать липидограмму один раз в два года [47].

Таблица 2

Показатели контроля липидного обмена

Показатель	Целевой уровень, ммоль/л (мг/дл)
Общий ХС	<4,5 (<175)
	<2,6 (<100)
ХС ЛПНП	<1,8 (<70) у больных с явным ССЗ
	Снижение на 30-40% от исходного уровня при недостижении целей при лечении максимальными дозами статинов
ХС ЛПВП	>1,0 (>40) у мужчин и >1,2 (>46) у женщин
ТГ	<1,7 (<150)

Примечание: приведены единицы измерения ХС и ТГ ммоль/л и мг/дл. Для перевода мг/дл в ммоль/л необходимо величину, измеряемую в мг/дл, разделить на 38,6 (для ХС) и на 88,5 (для ТГ).

В таблице 2 представлены оптимальные уровни липидемии у больных СД согласно российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2011) [1].

Оптимальные уровни ХС ЛПНП и ТГ совпадают с показателями контроля липидов, представленных в Стандартах ADA 2012 г. Исключение составляет рекомендуемый уровень ХС ЛПВП у женщин, который по Стандартам ADA принят за 1,3 ммоль/л (50 мг/дл).

Более жесткие критерии эффективности терапии дислипидемии при диабете представлены в недавно опубликованном Европейском Руководстве по лечению дислипидемий (2011). Это обусловлено тем, что все больные с СД 2, а также больные СД 1 с поражением органов-мишеней независимо от наличия сопутствующего ССЗ отнесены к категории очень высокого СС риска. В этих случаях целевой уровень ХС ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и/или его снижение на 50% и более при невозможности достижения цели [37].

В американских и европейских руководствах, в отличие от российских [1,3], общий ХС не указан в качестве контрольного показателя и цели терапии дислипидемий при СД и может рассматриваться только в случае невозможности анализа липидных фракций. С другой стороны, ряд американских и европейских экспертов в качестве дополнительных целей у больных СД предлагают использовать ХС не-ЛПВП и аполипопротеин В.

Целевой уровень ХС не-ЛПВП у всех больных СД равен 3,3 ммоль/л (130 мг/дл), при СД в сочетании с явным ССЗ – 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Аполипопротеин В является самостоятельным фактором риска атеросклероза и не менее точным, чем ХС ЛПНП, показателем адекватности терапии. Его целевые уровни при высоком и очень высоком СС риске составляют <90-100 и <80 мг/дл, соответственно [1,11,37].

При СД в 2-5 раз увеличивается риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что позволяет отнести СД к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Для СД 2 типа характерна «диабетическая липидная триада», включающая гипер-

триглицеридемию, низкий уровень ХС ЛПВП и повышенное содержание мелких плотных частиц ЛПНП. В основе патогенеза диабетической дислипидемии лежат инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. Липидными факторами сердечно-сосудистого риска при СД признаны следующие прямые и расчетные показатели: ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, сочетание гипертриглицеридемии с гипоальфахолестеринемией, отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, аполипопротеин В. Показателями оптимального контроля липидного обмена при СД являются уровни ХС ЛПНП <2,6 (1,8) ммоль/л, ТГ – <1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск // Сахарный диабет. – 2011. – Прил. 3. – 72 с.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.6-13.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. – М., 2009. – 80 с.
4. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С.90-91.
5. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Результаты оценки эффективности лечебно-диагностической помощи больным сахарным диабетом по данным проспективных исследований // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.21-24.
6. AACE Diabetes Care Plan Guidelines // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17. Suppl. 2. – P.1-53.
7. Adiels M., Olofsson S.-O., Taskinen M.-R., Bore'n J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P.1225-1236.
8. Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens C.H., et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction // JAMA. – 1988. – Vol. 260. – P.1917-1921.
9. Austin M.A., Hokanson J.E., Edwards K.L. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – Vol. 3. – P.213-219.
10. Ballantyne C.M., Olsson A.G., Cook T.J., et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P.3046-3051.
11. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D., et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P.811-822.
12. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P.1527-1532.
13. Eliasson B., Cederholm J., Eeg-Olofsson K., et al. Clinical Usefulness of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes: A Report From the Swedish National Diabetes Register // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P.2095-2100.
14. Eliasson M., Lindahl B., Lundberg V., et al. Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction // Scand. J. Public Health. – 2003. – Vol. 31. №61. Suppl. – P.70-77.
15. Goldbourt U., Yaari S., Medalie J.H. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 mMen // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17. – P.107-113.
16. Gowri M.S., Van der Westhuyzen D.R., Bridges S.R., Anderson J.W. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P.2226-2233.
17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.88-136.
18. Hink U, Li H., Mollnau H., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Circ. Res. – 2001. – P.E14-E22.
19. Hu F.B., Stamper M.J., Solomon C.G., et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P.1717-1723.
20. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P.73-78.
21. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P.683-689.
22. Joslin E. Arteriosclerosis and diabetes // Ann. Clin. Med. – 1927. – №5. – P.1061-1079.
23. Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T., et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P.2901-2907.
24. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P.2035-2038.
25. Kelley D.E., Simoneau J.A. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P.253-259.
26. Krauss R.M., Siri P.W. Dyslipidemia in type 2 diabetes // Med. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 88. – P.897-909.
27. Krentz A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2003. – Vol. 5. Suppl. 1. – P.S19-S27.
28. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P.937-942.
29. Lu W., Resnick H., Jablonski K., et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P.16-23.
30. Mora S., Szklo M., Otvos J.D., et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 192. – P.211-217.
31. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. Suppl 2. – S.14-21.
32. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention // Lipids. – 2010. – Vol. 45. – P.907-914.
33. Nagra P.K., Ho A.C., Dugan J.D. Jr. Lipemia retinalis associated with branch retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – P.539-542.
34. Nesto R.W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5. – P.379-387.
35. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P.299-308.
36. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries

(the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P.112-123.

37. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.1769-1818.

38. Rosenson R.S., Otvos J.D., Freedman D.S. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I) trial // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P.89-94.

39. Sacks F.M., Tonkin A.M., Craven T., et al. Coronary heart disease in Patients with low LDL-cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL cholesterol and triglycerides as risk factors // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P.1424-1428.

40. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P.1001-1009.

41. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G., et al. Triglycerides and the risk of CHD: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P.450-458.

42. Scott R., O'Brien R., Fulcher G., et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P.493-498.

43. Sniderman A., Thomas D., Marpole D., Teng B. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchic bed // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61. – P.867-873.

44. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P.447-459.

45. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia

in diabetes // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P.125-135.

46. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P.434-444.

47. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. Suppl. 1. – P.S11-S63.

48. St-Pierre A.C., Cantin B., Dagenais G.R., et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.553-559.

49. Syvanne M., Pajunen P., Kahn J., et al. Determinants of the severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol. 12. – P.99-106.

50. Syvanne M., Taskinen M.-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. Suppl. 1. – P.20-23.

51. Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Molarius A., et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P.784-790.

52. Turner R.C., Millns H., Neil H.A.W., et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23) // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P.823-828.

53. Yang E.J., Chung H.K., Kim W.Y., et al. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – P.71-79.

54. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P.937-952.

Информация об авторах: Протасов Константин Викторович – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529, e-mail: protassov_k@rambler.ru

© БУРМИСТРОВА Т.А., ЗЫКОВА Т.А. – 2012
УДК 612.43; 591.147; 612.6; 591.16; 612.664; 591.146

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МУЖСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Татьяна Алексеевна Бурмистрова, Татьяна Алексеевна Зыкова

(Северный государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН П.И. Сидоров, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Рассматриваются патогенетические факторы, влияющие на развитие бесплодия у мужчин с метаболическим синдромом. Обсуждаются вопросы влияния инсулинорезистентности, лептинорезистентности, вторично-го андрогенодефицита на качество эякулята у мужчин с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, мужское бесплодие, ожирение, патоспермия.

METABOLIC SYNDROME AND MALE REPRODUCTIVE HEALTH

T.A. Burmistrova, T.A. Zyкова

(Northern State Medical University, Arkhangelsk)

Summary. The pathogenic factors that influence upon the development of infertility in men with metabolic syndrome are considered. The influence of insulinresistance, leptinresistance, secondary androgen deficiency upon the quality of semen in men with metabolic syndrome are discussed.

Key words: metabolic syndrome, male infertility, obesity, pathology of sperm.

В последние годы метаболический синдром (МС) привлекает все большее внимание специалистов почти всех медицинских специальностей в силу его взаимосвязи с развитием инсулиннезависимого сахарного диабета и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, онкологических заболеваний. МС представляет собой плеяду нарушений, включающих ожирение (с висцеральным распределением жировой клетчатки), дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение метаболизма глюкозы, ассоциированного с инсулинорезистентностью [14,48,49]. Распространенность ме-

таболического синдрома в США составляет до 35-39% взрослого населения [28].

Негативное воздействие МС на здоровье человека широко исследуется медицинским сообществом, однако однозначной точки зрения о влиянии донозологических нарушений, свойственных синдрому, на отдаленный прогноз заболеваний и продолжительность жизни на сегодняшний день нет. В работах ряда авторов было показано, что у мужчин с проявлениями МС имеется дефицит тестостерона, однако мы не встретили работ, касающихся возможной роли МС на сперматогенез и