

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.379-008.64; 616.1

Р. М. Бицадзе, В. В. Дорофейков, А. Г. Обрезан

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

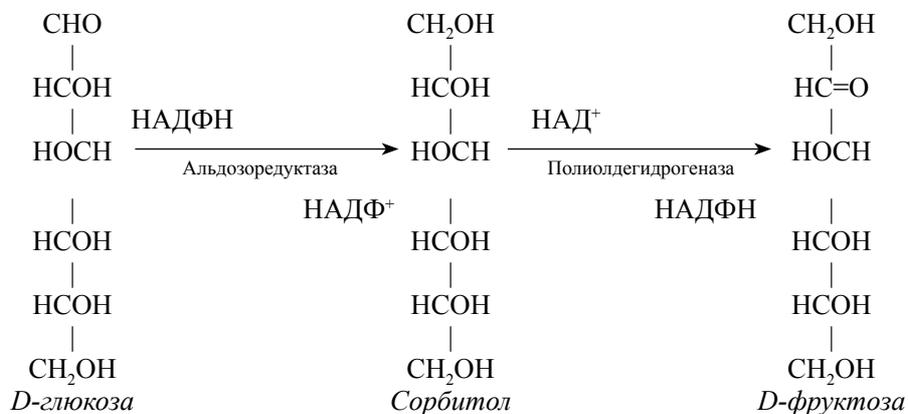
Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Согласно международным статистическим данным в настоящее время СД страдает 194 млн человек, а к 2025 г. этот показатель увеличится до 330 млн [1, 2]. При этом СД 2-го типа составляет 85–90 % от общего числа пациентов, страдающих СД. Пропорционально росту заболеваемости диабетом растет число его хронических осложнений. Ежегодно от осложнений СД умирает 5,5 % больных, уровень смертности среди них в 2–4 раза превышает таковой среди лиц без нарушений углеводного обмена, а продолжительность жизни у таких пациентов на 7–10 лет меньше, чем у лиц без диабета [1, 3].

Невозможно рассматривать СД как синдром гипергликемии; это заболевание, которое приводит к системному нарушению обмена веществ. Нарушение обмена веществ при СД происходит в основном из-за тканевой инсулиновой недостаточности. При этом расстраивается обмен не только углеводов, но и жиров, и белков, происходят изменения нейрогуморальных факторов и ионного обмена, что обуславливает целый ряд метаболических нарушений. Метаболические нарушения сопровождаются многочисленными функциональными расстройствами. Известно, что у больных сахарным диабетом имеется выраженная взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена, гликозилированием белков, перекисным окислением липидов (ПОЛ), активностью антиоксидантной системы, системой гомеостаза. Особое значение имеет нарушение кислородо-транспортной функции крови, свертывающей системы крови и как следствие — развитие микроангиопатий [4–11].

Инсулинорезистентность (ИР) — типичный признак у больных СД 2-го типа. ИР является первичным нарушением, приводящим к гипергликемии. Даже при выраженной резистентности тканей к инсулину нарушения регуляции углеводного обмена не происходит, пока не возникнут дефекты в компенсаторных механизмах повышения секреции инсулина. При ИР состояние нормогликемии поддерживается путем компенсаторного повышения секреции инсулина. Гиперинсулинемия (ГИ) нарастает по мере развития ИР. В настоящий момент не существует единых общепринятых критериев ГИ. Предлагается считать ГИ состояние, когда концентрация иммунореактивного инсулина в плазме крови

натощак составляет 25,0 мкМЕ/мл, а также если его уровень через 2 ч после нагрузки глюкозой превышает 25,0–28,0 мкМЕ/мл [12].

Исследование иммунореактивного инсулина позволяет судить о секреции эндогенного инсулина только у больных, не получающих препаратов инсулина и не получавших их ранее, поскольку к экзогенному инсулину образуются антитела, искажающие результаты исследования. Пороговые уровни иммунореактивного инсулина крови, по данным различных авторов, находятся в пределах 11,0–28,0 мкМЕ/мл (чаще используют 11,0–15,3 мкМЕ/мл) [12, 13]. Со временем ресурсы В-клеток истощаются. Относительный дефицит инсулина при СД меняет биохимическое превращение глюкозы. При СД активизируется сорбитоловый путь метаболизма глюкозы. Скорость метаболизма глюкозы по сорбитоловому пути лимитируется активностью фермента альдозоредуктазы. В условиях гипергликемии и увеличения внутриклеточной концентрации глюкозы альдозоредуктаза активируется и из глюкозы образуется большое количество сорбитола. Сорбитол под влиянием полиолдегидрогеназы превращается во фруктозу:



Сорбитол и фруктоза не проникают через клеточную мембрану. Их накопление в клетках создает гиперосмолярную среду, в результате чего вначале клетки набухают, а затем в них ингибируется Na/K-АТФаза и клетки погибают [4, 14, 15]. Глюкоза используется в организме не только в качестве важнейшего источника энергии, но и для образования гликопротеинов.

В норме образование гликопротеинов контролируется специальными ферментами. При СД имеет место неферментативное гликозилирование белков, которое тем выраженнее, чем выше концентрация сахара в крови. Избыточное гликозилирование белков (гемоглобина, альбумина, коллагена, других белков базальной мембраны, белков хрусталика глаза, липопротеинов) сопровождается нарушением их функции. Уровень гликозилированных белков в крови служит надежным показателем качества регуляции метаболизма глюкозы. Активность гликозилирования белков и сорбитолового пути не регулируется гормонами и зависит только от уровня глюкозы крови. Конечные продукты гликозилирования (КПГ) вызывают поражение сосудистой стенки генерализованного характера. Образование КПГ на белках базальной мембраны сосудов приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции. Внеклеточное накопление КПГ изменяет структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота), способствует ускоренному развитию атеросклеротического процесса [4, 14]. При увеличении уровня HbA_{1c} на 1 % риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 11 %.

В настоящее время постпрандиальную гипергликемию рассматривают как самостоятельный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СД. Изолированная гипергликемия через 2 ч после стандартной углеводной нагрузки, превышающая 9 ммоль/л, при нормальной гликемии натощак ($<6,1$ ммоль/л) сопровождается двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [16]. При оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и HbA_{1c} , но и величину постпрандиальной гипергликемии. С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД рекомендовано достигать уровня гликемии плазмы крови ниже 6,0 ммоль/л натощак и 8,0 ммоль/л после еды, а гликозилированного гемоглобина — менее 6,5 % [17, 18].

Важным регулятором энергетического обмена являются гормоны гипофизарно-надпочечниковой системы и поджелудочной железы. При физиологическом соотношении гормональных взаимосвязей происходит торможение углеводного обмена с активацией основных ферментов гликолизогенеза и липидного обмена, что обеспечивает энергетическую стабильность организма. Инсулин стимулирует синтез липидов в жировых клетках, скелетных мышцах, печени; подавляет липолиз путем торможения гормонально-чувствительной липазы; регулирует высвобождение инсулина В-клетками поджелудочной железы. При СД отмечается усиление липолиза. В связи с относительной инсулиновой недостаточностью глюкоза не поступает в достаточном количестве в жировые клетки. Сам процесс липолиза приводит к ингибированию эффектов инсулина, происходит торможение тех процессов метаболизма, которые активирует инсулин, и клетка становится инсулинорезистентной [3, 5, 8]. Повышена секреция антагонистов инсулина, что также является важным фактором в развитии инсулинорезистентности и усугублении метаболических нарушений [5, 19, 20].

К антагонистам инсулина относят глюкокортикоиды, соматотропный гормон (СТГ), гормоны щитовидной железы, вызывающие гиперинсулинизм. Особое значение имеют глюкокортикоиды, которые повышают гликолизогенез, способствуют развитию гипергликемии, приводящей к ГИ, и уменьшают сродство рецепторов к инсулину. Эффекты контринсулярных гормонов не встречают адекватного противодействия со стороны инсулина. ГИ может быть следствием дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, а выраженная хроническая ГИ ее усугубляет [8, 10].

Сахарный диабет 2-го типа вследствие ГИ приводит к нарушению трансмембранных ионообменных механизмов. Отмечается увеличение концентрации Na^+ и Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и ангиотензина; это способствует возрастанию общего сосудистого сопротивления и АД. Инсулин стимулирует Na^+K^+ -АТФазный насос, регулирующий внутриклеточный и внеклеточный баланс калия. При СД внутриклеточное содержание натрия возрастает, а калия — уменьшается, что провоцирует развитие электрической нестабильности миокарда. Как связующее звено между нарушениями углеводного, липидного обменов при СД 2-го типа обсуждается мембранопатия с нарушением метаболизма внутриклеточного ионизированного кальция [13, 21]. Инсулин регулирует активность Ca^{2+} -АТФазы плазматической мембраны клеток. Нарушение гомеостаза внутриклеточных ионов кальция, по мнению ряда исследователей, ответственно за возникновение нарушения секреции инсулина и формирование инсулинорезистентности [21, 22].

Гиперинсулинемия, являясь компенсаторной реакцией, поддерживающей нормальный транспорт глюкозы в клетки в условиях ИР, одновременно приводит к серии метаболических нарушений, конечным результатом которых являются развитие и прогрессирование атеросклероза. В последние годы считается, что инсулинорезистентность

служит независимым фактором риска развития атеросклероза [23, 24]. Однако точный механизм, посредством которого ИР ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Существует мнение, что влияние ГИ и ИР на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Отмечаются отклонения в системе гомеостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией, что может способствовать внутрикoronарному тромбозу, увеличением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической активности, повышением синтеза и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (РАI-1) [25, 26].

Нарушение метаболических взаимосвязей при СД вызвано также перекисным окислением липидов. В организме нарушается естественный баланс между прооксидантными и антиоксидантными факторами в сторону ПОЛ. Перекисное окисление липидов способствует возникновению гемодинамических нарушений, прогрессированию макро- и микроангиопатий, реализует стрессорные и гипоксические повреждения миокарда [8, 10, 11]. Окисленные формы липопротеинов низкой плотности оказывают выраженное проатерогенное действие.

Окислительный стресс в клетках сосудистой стенки сопровождается накоплением в атеросклеротической бляшке продуктов, которые могут образовываться только в результате взаимодействия свободных радикалов кислорода с белками и липидами [8, 27, 28]. Продукцию свободных радикалов кислорода стимулирует также ангиотензин II. На окислительный стресс в сосудистой стенке ангиотензин II действует следующим образом: 1) усиливает продукцию свободных радикалов макрофагами человека, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов; 2) увеличивает перекисное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и 3) стимулирует экспрессию цитокинов (фактор некроза опухоли, провоспалительные цитокины, тромбоцитарный фактор роста) [8, 27]. Свободные радикалы, окисляющие ЛПНП, продуцируются тканевыми макрофагами, входящими в состав атеросклеротической бляшки. Образование свободных радикалов кислорода под действием ангиотензина II происходит преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов. Основным ферментом, катализирующим образование супероксид-аниона (O_2^-) в гладкомышечных клетках, является НАДФН-зависимая оксидаза плазматической мембраны, которая продуцирует более 90 % радикалов O_2^- . Принципиальное отличие НАДФН-зависимой оксидазы гладкомышечных клеток от оксидаз нейтрофилов заключается в том, что ее активность может регулироваться в широких пределах и этот фермент способен постоянно продуцировать O_2^- . Ангиотензин II — мощный активатор НАДФН-зависимой оксидазы, способный увеличивать продукцию O_2^- в гладкомышечных клетках на 800 %. Повышение продукции супероксид-аниона и гидроксид-аниона (OH^-) под действием ангиотензина II сопровождается экспрессией большого количества специфических генов.

Внутриклеточный окислительный процесс в результате гиперпродукции НАДФН-зависимой оксидазы приводит к экспрессии свыше 200 генов, большинство из которых регулируют процессы клеточного деления, роста и дифференцировки [7, 27]. В реакцию с O_2^- может вступить медиатор эндотелийзависимой вазодилатации — NO, в результате которой образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), не обладающий сосудорасширяющими свойствами. Следовательно, в условиях окислительного стресса активность NO снижена. ПОЛ в первую очередь подвержены полиненасыщенные жирные кислоты (ЖК) фосфолипидов мембран [28]. Методы определения ПОЛ в настоящее время требуют значительной модификации. Не существует ни одного стандартного лабораторного теста на ПОЛ, адаптированного для автоматических биохимических анализаторов, разрешенных к использованию в Российской Федерации.

При СД отмечается множество коагулологических отклонений: повышение фибриногена, фактора фон Виллебранда, факторов VII, VIII, X, снижение антитромбина III, кроме того, наблюдается угнетение фибринолиза, связанное с повышением ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), также усилена адгезия и агрегация тромбоцитов, в качестве причины чего рассматривается дисфункция эндотелия [8, 25, 29]. Повышенное образование перекиси липидов подавляет синтез простаглицлина, увеличивает тромбогенный потенциал крови, возрастает агрегация и адгезия тромбоцитов, развиваются микротромбозы [8, 29].

Повышенный уровень фибриногена при СД связан с макро- и микрососудистыми осложнениями. Гипервязкость крови при СД, возможно, обусловлена повышением уровня глобулинов, С-реактивного белка (CRP) и некоторых компонентов комплемента. Рост концентрации CRP в сыворотке крови отражает активность воспаления, которое еще до развития инфаркта миокарда или инсульта связано с активностью атероматоза. Воспаление играет важную роль на разных этапах атерогенеза. Это относится к прикреплению и миграции лейкоцитов сквозь эндотелий, что сопровождается повреждением сосуда. Концентрация маркеров воспалительного процесса имеет независимое прогностическое значение. Это прежде всего относится к CRP, определенного ультрачувствительным методом (hs-method), который можно считать чувствительным показателем повышенного выброса цитокинов в ответ на воспаление. В связи с этим повышение концентрации hs-CRP рассматривают как признак атеросклероза. Величина базового уровня hs-CRP имеет важное практическое значение, так как непосредственно связана с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений инфаркта миокарда и инсульта [13, 30]. При hs-CRP 1 мг/л риск развития сосудистых осложнений минимальный, 1,1–1,9 мг/л — низкий, 2,0–2,9 мг/л — умеренный, более 3,0 мг/л — высокий [30, 31].

Важным прогностическим фактором риска возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2-го типа является дислипидемия. Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД 2-го типа после коррекции уровня глюкозы в крови, настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии». Эта липидная триада, представляющая собой специфический вариант атерогенной дислипидемии, который способствует развитию атеросклероза, независимо от повышения уровня общего холестерина и общей фракции липопротеинов низкой плотности. Наиболее характерными и общими признаками дислипидемии у больных СД 2-го типа являются следующие [8, 9]:

- 1) повышение уровня триглицеридов;
- 2) повышение уровня ЛПНП;
- 3) снижение уровня холестерина «антиатерогенной» фракции — ЛПВП.

Наличие дислипидемии у больных СД в 2–4 раза увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [4, 29]. Дислипидемия может иметь место на стадии преддиабета (метаболический синдром), а может возникнуть как следствие СД 2-го типа [20, 31, 33]. Инсулинорезистентность приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных ЖК из жировой ткани, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов в печени (который идет по глицерофосфатному пути). Соответственно синтезируется большое количество ЛПОНП, богатых триглицеридами. Также нарушен их катаболизм в результате снижения активности внепеченочной липопротеинлипазы. У больных СД 2-го типа отмечается уменьшение отношения липопротеиновой липазы к печеночной липазе за счет сниженной активности липопротеиновой липазы, что способствует

повышению катаболизма ЛПВП [15, 29]. Эти изменения в кинетике метаболизма ЛПВП при СД 2-го типа сочетаются с повышением транспорта триглицеридов из ЛОНП, что опосредованно приводит к снижению содержания антиатерогенных ЛПВП.

Среди качественных изменений липопротеинов выделяют следующие:

- 1) наличие малых плотных ЛПНП (обладающие наибольшей атерогенностью);
- 2) неферментативное гликозилирование апопротеинов, входящих в состав основных классов липопротеинов.

Этот процесс прямо зависит от повышенного уровня глюкозы в крови и приводит к образованию модифицированных (гликозилированных) липопротеинов. Модифицированные ЛПНП быстрее и легче захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток в атероме. В результате модифицирования ЛПВП (гликозилирование апобелков, перекисное окисление, увеличение содержания в них триглицеридов и числа малых плотных ЛПВП) укорачивается время их жизни, снижается концентрация, в итоге нарушается обратный транспорт холестерина [9, 25, 34, 35].

Дислипидемия прямо и опосредованно участвует в патогенезе ангиопатий при СД. Гипертриглицеридемия, увеличение процентного содержания малых плотных ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП составляют липидную триаду, которая способствует развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего холестерина и общей фракции холестерина ЛПНП [32]. СД ускоряет развитие атеросклероза, который является морфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний [9, 19, 26, 32, 36, 37]. Липидная триада при близком к нормальному значению холестерина — характерная особенность диабетической дислипидемии. При сочетании СД с ожирением ускоряется ишемическое поражение миокарда на фоне коронарогенных и метаболических нарушений. Гиперлипидемия вызывает повышение содержания в миокарде свободных жирных кислот (СЖК) с кардиотоксическим эффектом [8].

У больных СД с абдоминальным ожирением резко расширяется спектр повреждающих факторов метаболизма. Инсулинорезистентность, дислипидемия и гормональные нарушения способствуют развитию диабетической ангиопатии, артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. По данным исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), повышение уровня ЛНП на 1 ммоль/л вызывает увеличение риска развития ИБС на 57 %, повышение ЛВП на 0,1 ммоль/л приводит к снижению риска ИБС на 15 %, повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. обуславливает повышение риска на 15 %, а повышение концентрации HbA_{1c} на 1 % сопровождается увеличением риска на 11 % [38]. Высокий уровень ЛНП является наиболее сильным предиктором развития ИБС при сахарном диабете 2-го типа. Своевременное выявление и коррекция диабетической дислипидемии является важным условием снижения количества тяжелых осложнений и увеличения продолжительности жизни больных диабетом.

На основании изложенных данных можно заключить, что основными метаболическими изменениями у больных СД 2-го типа, приводящими к развитию сердечно-сосудистых осложнений, являются: инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, перекисное окисление липидов, коагулологические отклонения.

Литература

1. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1132–1133.

2. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030 // *Diabet. Care*. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.
3. Business Briefing: European Endocrine review. 2006. A report by W. J. M. Wientiens. P. 14.
4. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М., 2005. С. 274, 304–414.
5. Балаболкин М. И. *Диабетология*. М., 2000. С. 672.
6. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna // *Сердце*. 2004. № 1. С. 5–8.
7. Мкртумян А. М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена // Там же. 2003. № 6. С. 266–272.
8. Соколов Е. И. *Диабетическое сердце*. М., 2002. С. 64–65, 68, 330–354, 416.
9. Мамедов М. Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: в каких случаях следует применять статины? // *Кардиология*. 2006. № 3. С. 90–95.
10. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. *Эндокринология*. СПб., 2004. С. 398.
11. Бокарев И. Н., Великов Б. К., Шубина О. И. Сахарный диабет. М., 2006. С. 79–82, 94–95.
12. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома ИР или метаболического синдрома Х // *Кардиология*. 1998. № 6. С. 71–81.
13. Ройтберг Г. Е. *Метаболический синдром*. М., 2007. С. 122–123.
14. Долгов В. В., Селиванова А. В., Ройтман А. П. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов: Метаболический синдром, сахарный диабет. М., 2006. С. 4–5, 60–62.
15. Frenais R., Nazih H., Ouguerram K. et al. In vivo evidence for the role of lipoprotein lipase activity in the regulation of apolipoprotein AI metabolism: a kinetic study in control subjects and patients with type II diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 1962–1967.
16. DECODE studygroup on the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic criteria // *Lancet*. 1999. Vol. 35. P. 617–621.
17. *Global Guidelines for Type 2 Diabetes*. International Diabetes Federation. 2005.
18. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. Suppl. 1. P. 1–82.
19. Коненко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // *Пробл. эндокринолог.* 1999. № 2. С. 36–41.
20. Костин В. И., Карпов П. С. Качество жизни пациентов с кардиологическим синдромом Х // *Клинич. медицина*. 2001. № 1. С. 25–27.
21. Балаболкин М. И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Терапевт. архив*. 2003. № 1. С. 72–77.
22. Kahn V. B., Flier J. S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106. P. 473–481.
23. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Diabetes Obesity. Metab.* 1999. Suppl. 1. P. S23–S31.
24. Biegelsen E. S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis // *Coron. Artery Dis.* 1999. Vol. 10. № 4. P. 241–256.
25. Панченко Е. П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет — коварный тандем // *Сердце*. 2004. Т. 3. № 1. С. 9–12.
26. Гуревич М. А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клинич. медицина*. 2005. № 1. С. 4–9.
27. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. *Метаболический синдром*. М., 2004. С. 142.
28. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999. С. 65–69, 299–306.
29. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. М., 2003. С. 58–60, 285.
30. Кишкун А. А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М., 2007. С. 405.

31. *Ridker P. M., Rifai N., Pfeffer M. A. et al.* Braunwald E. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 839–844.
32. *Аметов А. С., Сокарева Е. В.* Стагены в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Рос. мед. журн.* 2006. Т. 14. № 26. С. 1901–1904.
33. *Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В.* Метаболический синдром у женщин. СПб., 2005. С. 48–55.
34. *Яфасов К. М., Дубянская Н. В.* Дислипидемия при сахарном диабете II типа: патогенез и лечение // *Кардиология*. 2001. № 9. С. 74–77.
35. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб., 2007. С. 332–333.
36. *Токмакова А. Ю., Староверова Д. Н.* Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии // *Пробл. эндокринолог.* 2005. Т. 51. № 3. С. 39–40.
37. *Чазова Т. Е., Катхурия Ю. Б.* Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика // *Мед. помощь*. 2001. № 5. С. 28–32.
38. *Stratton I., Adler A., Neil H. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 321. P. 405–412.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.